

FACULTÉ MIXTE  
D E  
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

---

N° 21

# Contribution à l'étude du Diagnostic des Cirrhoses Pigmentaires

---

## THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine  
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Mars 1954

par

**SETA Xavier, François, Alphonse**

Né le 5 janvier 1924 Corse

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs  
de la Thèse

MM. le Professeur J. PIERI  
le Professeur BRAHIC  
le Professeur RECORDIER  
le Professeur H. MONGES

*Président*

*Assesseurs*

---

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur  
98, COURS LIEUTAUD  
MARSEILLE  
— 1954 —



**Contribution à l'étude  
du Diagnostic des Cirrhoses Pigmentaires**

---



FACULTÉ MIXTE  
D E  
MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE  
DE MARSEILLE

---

N<sup>o</sup>

Contribution à l'étude  
du Diagnostic des Cirrhoses Pigmentaires

---

THESE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine  
Générale et Coloniale et de Pharmacie de Marseille

Le Mars 1954  
par

**SETA Xavier, François, Alphonse**

Né le 5 janvier 1924 Corse

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examineurs  
de la Thèse

MM. le Professeur J. PIERI  
le Professeur BRAHIC  
le Professeur RECORDIER  
le Professeur H. MONGES

*Président*

*Assesseurs*

M. LECONTE, Imprimeur-Editeur  
98, COURS LIEUTAUD  
MARSEILLE

— 1954 —

**PÉRSNNEL DE LA FACULTE MIXTE**  
DE  
**MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE**

*Doyen* : G. MORIN

*Assesseur* : J. DELPHAUT

*Doyen honoraire* : L. IMBERT

*Professeurs honoraire* : MM.

GAUJOUX, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX, OLMER, ROCHE, GABRIEL  
HECKENROTH, BELTRAMI, BRÉMOND, ROGER, RIMATTEI

*Chargé de Cours Honoraire* : M. TIAN

*Secrétaire* : J. COMTE

*Bibliothécaire* : M<sup>lle</sup> PERRIN

**Professeurs**

|                                                                      |              |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|
| Anatomie .....                                                       | GRISOLI      |
| Anatomie Pathologique et Médecine Expérimentale .....                | GASTAUD      |
| Bactériologie et pathologie générale .....                           | BRAHIC       |
| Botanique et Cryptogamie .....                                       | PELISSIER    |
| Chimie Analytique et Hydrologie .....                                | ARNOUX       |
| Chimie Médicale .....                                                | DERRIEN      |
| Chimie .....                                                         | DUMAZERT     |
| Clinique Chirurgicale .....                                          | FIOLLE       |
| Clinique Chirurgicale .....                                          | MOIROUD      |
| Clinique Chirurgicale et Orthopédie .....                            | SALMON       |
| Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérimentale ..... | DE VERNEJOUL |
| Clinique Dermatosyphiligraphique .....                               | CHARPY.      |
| Clinique Exotique .....                                              | BLANC        |
| Clinique des Maladies Nerveuses .....                                | POURSINES    |
| Clinique Médicale .....                                              | MATTEI       |
| Clinique Médicale .....                                              | POINSO       |
| Clinique Médicale Thérapeutique .....                                | J. OLMER     |
| Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition .....  | MONGES       |
| Clinique Médicale Infantile .....                                    | GIRAUD       |
| Clinique Neuro-Chirurgicale .....                                    | PAILLAS      |
| Clinique Obstétricale et Gynécologique .....                         | CHOSSON      |
| Clinique Ophtalmologique .....                                       | JAYLE        |
| Clinique Urologique .....                                            | CHAUVIN      |
| Histoire Naturelle .....                                             | N...         |
| Histologie .....                                                     | PICARD       |
| Hygiène et médecine préventive .....                                 | SAUTET       |
| Matière Médicale .....                                               | BALANSARD    |
| Médecine Légale et Médecine du Travail .....                         | MOSINGER     |
| Parasitologie .....                                                  | N...         |
| Pathologie Chirurgicale .....                                        | CARCASSONNE  |
| Pharmacodynamie et Matière Médicale .....                            | MERCIER      |
| Pharmacie Chimique et Toxicologie .....                              | VIGNOLI      |
| Pharmacie Galénique .....                                            | DELPHAUT     |
| Physiologie .....                                                    | MORIN        |
| Physique Médicale .....                                              | DUBOULOZ     |
| Thérapeutique .....                                                  | PIERI        |

### **Agrégés libres**

MM. AUDIER  
BERTHIER  
DOR

MM. FIGARELLA  
IMBERT  
RECORDIER

### **Agrégés en exercice**

MM. APPAIX  
BERNARD  
CREMIEUX  
GRANJON  
HENRY  
JOUVE  
LAMY  
LAVAL  
LENA

MM. MARONNEAUD  
MONGES Henri  
OLLIVIER  
OURGAUD  
PAOLI  
RAYBAUD  
SERMENT  
VAGUE

### **Maîtres de Conférences Agrégés**

MM. BOURRET  
DONNET  
GREBUS  
J. MERCIER

MM. MOURGUE  
RANQUE  
ROUX

### **Chargés des fonctions de Maîtres de Conférence**

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Anatomie pathologique .....    | M. PAYAN   |
| Histologie .....               | M. STAHL   |
| Botanique et Cryptogamie ..... | M. BERNARD |

### **Chargé des fonctions d'Agrégé**

|                           |            |
|---------------------------|------------|
| Clinique Urologique ..... | M. CHAUVIN |
|---------------------------|------------|

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548806\\_0092](https://archive.org/details/IA41548806_0092)

A la mémoire de ma MÈRE chérie,  
dont la douce image est toujours auprès de moi.

A mon PÈRE,  
dont l'exemple ainsi que les conseils pratiques sont pour  
moi le plus vivant des enseignements.  
Qu'il soit longtemps auprès de moi, un guide sûr et  
expérimenté.

A tous les miens.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Jean PIÉRI,

*Professeur de Thérapeutique à la Faculté,*

qui nous a inspiré le sujet de ce travail, qui nous a toujours témoigné la plus grande bienveillance dans son service et nous a fait bénéficier de son savant et précieux enseignement. Hommage de notre affectueux respect et de notre grande reconnaissance.

Aux membres de notre JURY DE THÈSE :

Monsieur le Professeur BRAHIC,

Monsieur le Professeur Agrégé RECORDIER,

Monsieur le Professeur Agrégé Henri MONGES,

A nos Maîtres des Facultés de Lyon et Marseille,

Nous les prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre gratitude.

A nos Maîtres d'Internat

de l'Hôpital Départemental de la Seine

et de la Maison de Santé des Gardiens de la Paix de Paris.

## Introduction

---

Grâce à M. le Professeur Jean Piéri, qui nous a inspiré ce travail, nous avons pu pénétrer dans le domaine complexe des cirrhoses pigmentaires. Nous avons essayé, à la lumière des travaux modernes et des observations que nous publions, de montrer la difficulté de trouver une pathogénie exacte de cette affection et l'intérêt des investigations de laboratoire qui permettent un diagnostic précis. En effet, si comme nous le verrons dans l'histoire, les cliniciens français de la fin du XIX<sup>e</sup> et du début du XX<sup>e</sup> siècle, et tout particulièrement Hannot et Chauffard, ont décrit et identifié la cirrhose pigmentaire caractérisée par la triade actuellement classique : cirrhose, pigmentation et diabète, les travaux des biochimistes et en clinique, les observations de l'Ecole Française, ont montré qu'il fallait avant tout considérer les cirrhoses pigmentaires comme des troubles du métabolisme du fer, et ceci fait désigner cette affection par les auteurs étrangers sous le nom d'hémochromatose. En effet, des constatations anatomopathologiques ont montré que cette maladie se caractérisait essentiellement par des dépôts considérable de pigment ferrique au niveau des différents tissus de l'organisme.

Du point de vue diagnostic, la ponction biopsie du foie et la ponction biopsie de la peau permettent chez le malade de faire un diagnostic précis. Il en est de même de la recherche du fer sérique. Toutes les observations de ces vingt dernières années ont montré qu'il existait différentes formes cliniques de cirrhose pigmentaire, et que la triade classique n'était pas toujours complète ; elles ont montré surtout la fréquence des formes avec signes endocriniens, surtout du type androgénotesticulaire, et avec signes cardiaques (syndrome hépato-endocrinomyocardique). Il semble donc que le terme d'hémochromatose employé par les auteurs étrangers englobe mieux toutes les différentes formes, qui bien que parfois cliniquement différentes, se traduisent par des signes anatomopathologiques identiques et soit toutes dues à un trouble du métabolisme du fer qui pourrait être soit congénital (hémochromatose familiale), soit nutritionnel, soit endocrinien. Il semble que l'on puisse éliminer les étiologies infectieuses (paludisme, tuberculose, syphilis) et toxiques (éthylisme, saturnisme).

# Contribution à l'étude des cirrheses pigmentaires

---

## 1. HISTORIQUE

La cirrhose pigmentaire qui, malgré sa rareté, relative d'ailleurs, a donné lieu à de multiples controverses, a été observée pour la première fois par les grands cliniciens français de la fin du XIX<sup>e</sup> siècle. Trousseau en 1863 et Troisier en 1871.

Toutefois, ces pères de la médecine moderne ne se sont pas attardés à l'étude approfondie de cette maladie, et se sont bornés à exposer magistralement d'ailleurs, les faits cliniques. Et, c'est à Hanot et Chauffart que revient le mérite d'avoir, en 1882, exposé de façon définitive, les signes de la C. P. dans leur mémoire sur la Ci. hypertrophique pigmentaire dans le diabète sucré, syndrome auquel, en 1895, Pierre Marie devait donner le nom de diabète bronzé.

Si les premières descriptions cliniques sont l'apanage de l'Ecole française, l'Ecole allemande, par ses travaux biochimiques, apporte une précieuse contribution dans l'étude de cette affection dont le trait dominant est : *la surcharge de divers organes en pigments ferrugineux*, et c'est grâce à ces notions que l'on désigne de façon plus précise, surtout dans les pays anglo-saxons, la C. P. sous le nom d'hémochromatose, terme qui semble beaucoup plus exact, auquel certains auteurs ont substitué celui de Mélano Sidérose cirrhotique.

On englobe d'ailleurs sous ces termes des états cliniques quelque peu variables, réunis par un substratum anatomique commun.

Dès la fin du siècle dernier, les travaux de Bruch, Virchow Perls, Quincke et Recklinghausen éclairent le terrain anatomobiologique.

En effet, dès 1844, Bruch signale la formation de pigments granuleux dans les foyers hématiques et montre leurs relations avec la destruction de l'hémoglobine.

En 1876, Perls prouve, par la réaction au bleu de prusse, la nature ferrugineuse des pigments dont l'existence avait été mise en évidence par Virchow en 1847, dans le sang des caillaux et des épanchements sanguins « chez les malades atteints de C. P. »

C'est cette réaction de Perls qui est utilisée pour démontrer la nature ferrugineuse des pigments que l'on trouve en grande quantité dans les divers organes des malades atteints de C. P.

En 1889, Recklinghausen crée le mot d'hémochromatose pour désigner la surcharge ferrugineuse des organes et l'attribue à deux pigments principaux :

- l'hémosidérine, ou pigment ocre, constitué par du fer libre ;
- l'hémofuschine, pigment brun, constitué par du fer combiné.

C'est la raison pour laquelle le premier pigment est beaucoup plus sensible que le second aux réactifs généraux des sels de fer.

En 1895, Auscher et Lapique nous démontrent que le pigment ocre, ou sidérine ou hémosidérine, est constitué par un hydrate de sesqui-oxyde de fer ( $2\text{Fe}_2\text{O}_3, 3\text{H}_2\text{O}$ ) et lui donne le nom de rubigine. Du point de vue étiologique, différentes conceptions sont tour à tour émises, c'est ainsi qu'en 1887, Klesch et Kiener identifient la C. P. paludéenne (conception abandonnée d'ailleurs).

En 1894, Letulle « individualiste » : la C. P. éthylique.

Toupet et Marchand signalent des C. P. tuberculeuses.

Fritsch et Wegener signalent des C. P. héréditaires.

Lodolfi et Sévérino parlent d'etoxi-infection à parasite inconnu.

Nous voyons que, dès le début, de nombreuses conceptions pathogéniques s'affrontent et se heurtent. La théorie de l'hyperhémie est défendue par Hanot, Chauffart, puis Gilbert et Lereboullet. La thèse de l'hyperhémolyse est soutenue par Letulle et Nové Josserar. La thèse de Even, en 1932, est une mise au point d'un grand intérêt.

Tour à tour, on décrit des C. P. sans mélanodermie (Letulle, Brault, Gaillard), des formes sans diabète (Letulle, Gilbert, Osler, Ramona).

Puis s'ouvre une ère endocrinienne (vers 1930) avec les travaux de Claude et Sourdrel, Siebert, Eppinger, Marcel Labbé.

De Gennes et Delarue décrivent un syndrome endocrino-hépatomyocardique, confirmé par Laubry et Donzelot. Ce syndrome est minutieusement étudié dans la thèse de Royer de Véricourt (Paris 1936).

Du point de vue clinique, en faveur de la thèse endocrinienne, il faut citer les observations publiées par Labbé, Boulin et Azerad, en 1931 : diabète bronzé + atrophie testiculaire. Diabète bronzé + insuffisance surrénale (Boulin).

En 1939, Germain et Gauthron émettent la théorie de l'origine endocrinienne du diabète bronzé. Théorie déjà entrevue par Sheldon, de Londres, en 1935.

Du point de vue expérimental, les travaux de Taylor Stiven et Reed, qui, chez le chat après ablation du pancréas, ont constaté l'apparition d'une sidérose hépatique intense avec atrophie testiculaire avec aspermie totale et diabète compensé par l'insuline.

En France, les travaux biologiques ont été faits par Ledoux, Bauffle et Besançon. Le point de vue anatomopathologique a été étudié par Althausen et Kerr, Labbé, Boulin et Pierre Urhy.

En 1944, Carrié et Perrault décrivent la C. P. avec diabète précédée par l'impuissance génitale. Amélioration du diabète et de la pigmentation par l'insuline, persistance de l'hépatomégalie et l'impuissance.

En 1944 encore, de Gennes, Mahondeau et Bricaire : C. P. traitée par le testostérone. Les Américains étudient de façon précise l'hémochromatose avec recherche des pigments ferriques au niveau de la peau et au niveau du foie par ponction biopsie : D. W. Petit 1943, S. Granick, H. L. Horns 1949, Duncan 1949, H. R. Fisch Bach. Signalons aussi les observations récentes de MM. Piéri, Picard, Badeti et Codaccioni, et Chiray et Debray.

Plus récemment, en mai 1953, la communication de MM. Ch. Mattéi, Simonin et Coddaccioni (à propos d'une cirrhose bronzée, traitée par le testostérone).

Signalons, en outre, les travaux de MM. Ledoux et Baufle, de Besançon, sur la présence d'hormones hypophysaires dans les urines de malades atteints de cirrhose pigmentaire.

Tous ces travaux récents et particulièrement les travaux de M. Praissac et les travaux de l'Ecole parisienne, avec MM. de Gennes, Urhy, etc., sont en faveur de l'hypothèse endocrinienne de l'origine de l'hémochromatose. Et nous pouvons conclure par la phrase de de Gennes : « L'identité d'un syndrome endocrino-hépatocardiaque survenant sous le signe de l'hémochromatose, n'a pas qu'un intérêt pratique puisqu'un grand nombre de malades ont tiré du traitement hormonal un indiscutable bienfait. »

## II. ETIOLOGIE

### LES CAUSES PRÉDISPOSANTES

Elles restent bien obscures et nous échappent le plus souvent. Nous retiendrons cependant les faits suivants :

— *Du point de vue de l'âge* : En général, la symptomatologie complète est réalisée entre 40 et 50 ans, et les premiers signes apparaissent entre 20 et 30 ans. Cependant, on a pu voir apparaître les premiers signes chez des adolescents et des enfants.

— *Du point de vue sexe* : Il est absolument indiscutable que c'est chez l'homme que l'on rencontre le plus souvent la C. P. En effet, Boulin, dans sa statistique portant sur 70 cas n'a trouvé que 3 femmes seulement. En 1928, Wégener signalait un seul cas de C. P. chez la femme dans toute la littérature, et en 1934, Wechsler signalait 12 cas de C. P. chez la femme, et, pour lui, l'hémochromatose chez l'homme serait 10 fois plus fréquente que chez la femme. Ce rapport peut être encore plus pessimiste si on tient compte des statistiques de Lawrence, qui enregistre 1 femme sur 39 hommes, et celle de Sheldon : 16 femmes sur 295 hommes (ces dernières statistiques élèvent le rapport sus-cité à 1/20).

Il semble bien qu'il faille rattacher cette prédilection de la C. P. pour le sexe masculin à l'origine endocrinienne de cette perturbation du métabolisme du fer.

— *Du point de vue héréditaire* : On ne sait que penser de la conception héréditaire émise par Klesh et Fritsch ; en effet, on retrouve dans la littérature plusieurs cas d'hémochromatose familiale :

Wégener (deux frères de 41 et 51 ans) ; Frisch (trois frères de 35 à 49 ans) ; Sheldon (deux frères) ; Lawrence signale le cas d'une famille chez laquelle, au cours de deux générations, on a vu 9 cas de C. P. ; Capretti et W. Telo signalent 4 cas d'hémochromatose familiale : 2 frères et 2 sœurs. Altausen et Coll, qui, dans une statistique portant sur 23 malades, notent 2 cas d'hémochromatose familiale certaine, ont recherché une étiologie nutritionnelle, mais il leur a été impossible de la mettre en évidence. Fritsch pensait que le syndrome serait, du point de vue héréditaire, lié au sexe de la même façon que l'hémophilie. La maladie serait transmise par les femmes, mais seuls les hommes seraient atteints. Cependant, de telles hypothèses nécessitent d'autres confirmations, d'autant plus qu'il existe dans la littérature des cas typiques de C. P. chez la femme.

D'autre part, comme la plupart des C. P. observées par les différents auteurs ne présentent pas un caractère familial, l'hypothèse de l'hérédité semble irrecevable, et ces cirrhoses pigmentaires familiales sont soit liées à une étiologie exceptionnelle dont, malheureusement, il n'a pas été possible de faire la preuve, soit des cas particuliers constituant des formes cliniques de l'hémochromatose.

— Une étiologie extrêmement curieuse est digne d'être notée :

Il existe des cas d'hémochromatose indiscutable, apparue à la suite de transfusions sanguines multiples. Le premier cas de cet ordre fut décrit par Kark en 1937. Norris et Mc Ewen, rassemblant toutes les observations de la littérature parues jusqu'en 1950, en comptent treize, auxquels ils ajoutent un cas personnel d'une femme de 71 ans, qui, pour une anémie aplastique de cause inconnue, avait reçu environ 100 transfusions de 500 cc. chacune, et chez laquelle apparut une hémochromatose avec pigmentation, diabète et hémosidérose massive. Le facteur d'apport transfusionnel est cependant discutable, car il y a des cas publiés dans lesquels la quantité de sang fournie par transfusion a été trop petite pour rendre compte des larges quantités de fer trouvées à l'autopsie.

#### CAUSES DÉTERMINANTES

Les causes de la C. P. sont, de façon générale, absolument inconnues. Quand on est en présence d'une cirrhose, quelle que soit sa forme anatomique ou clinique, il est toujours difficile d'apprécier son étiologie. Cependant, habituellement, on admet comme cause déterminante, parmi les intoxications, l'alcoolisme et, loin après, le saturnisme ; parmi les infections : la syphilis, le paludisme et la tuberculose. En ce qui concerne la C. P., ses causes précitées sont tenues pour nulles ou contingentes. En effet, on ne peut absolument pas attribuer à ces intoxications ou à ces infections la paternité de la C. P. Certains auteurs, cependant, ont voulu faire jouer un très grand rôle au paludisme. Boulin ne le retrouve que trois fois dans les antécédents de ses 70 malades. Dans la région méditerranéenne, et particulièrement à Marseille, où l'on voit beaucoup de paludéens, la C. P. est chose fort rare, elle n'est pas plus fréquente que dans les régions nordiques, et,

d'autre part, dans les antécédents de nos malades atteints de C. P. et qui sont des méditerranéens et ont en outre séjourné en Afrique, nous ne retrouvons pas de paludisme dans les antécédents.

Dans les observations de Even, on note au moins 33 % de cirrhose cripto-génétique.

La quasi-totalité des observations récentes montre qu'au tableau clinique classique (cirrhose, pigmentation, diabète), s'ajoutent presque toujours des troubles endocriniens et myocardiques. La ponction-biopsie et l'anatomopathologie montrent toujours l'existence d'une surcharge en pigments ferriques. Cette surcharge ferrique semble être le substratum de cette affection, mais comment se constitue-t-elle ? Sans doute faut-il rechercher dans une disendocrinie la cause de l'affection. En effet, l'étude des observations modernes, surtout, montre que les troubles endocriniens précèdent et de longtemps parfois le tableau clinique complet, qui n'est d'ailleurs pas toujours réalisé en entier.

## Etude clinique

---

Classiquement, on désignait sous le nom de cirrhose pigmentaire une affection caractérisée par trois ordres de symptômes : cirrhose du foie, mélanodermie et diabète sucré.

A la lumière des observations modernes, on voit que les signes endocriniens, passés sous silence par les vieux auteurs, ont une large part dans le tableau clinique de cette affection. Nous allons cependant énumérer d'abord les signes classiques, nous envisagerons, ensuite, le tableau sous un aspect moderne.

### *DEBUT :*

Le début de la C. P. est, le plus souvent, lent et insidieux, il est difficile de savoir quel est, de tous les symptômes, celui qui ouvre la marche. Parfois, un des signes cardinaux, cirrhose, diabète ou mélanodermie, apparaît seul et restera isolé plus ou moins longtemps ; d'autres fois, les manifestations n'ont rien de caractéristique et on note simplement asthénie, amaigrissement, douleurs dans l'hypocondre droit, irradiées dans l'épaule du même côté ; diarrhée dysentérique alternant avec de la constipation (Mouzon et Lereboullet).

Souvent, les signes cardinaux sont précédés par les signes endocriniens particulièrement à type d'insuffisance génitale. On note parfois, chez les hommes de 20 ans, l'absence de phénomènes pubertaires : instincts infantiles, visage glabre, voix puérile. D'autres fois, le syndrome infantile apparaît bien après la puberté et prend un type régressif, qui rappelle le classique syndrome de Gandy. Maintes fois, des signes endocriniens précèdent toujours les signes cardinaux, mais sont moins apparents, et la maladie s'annonce comme une impuissance génitale plus ou moins complète, qui précède parfois de plusieurs mois l'apparition des signes pigmentaires. On observe, ensuite, une chute plus ou moins complète des poils des régions axillaires et pubienne. L'atrophie régressive de la verge et des bourses et l'atrophie secondaire des testicules. Le chiffre des dix-sept céstostéroïdes diminue en proportion de cette atrophie.

Chez la femme, ces signes endocriniens de début sont presque toujours atténués. La chute des poils axillaires et l'aménorrhée sont les seuls signes. Ils peuvent cependant être accompagnés de frigidité

et de stérilité définitive. Parfois, mais assez rarement, on note une atrophie des seins.

Si le syndrome génital est prédominant, et précède le tableau clinique complet, il est rarement complètement isolé. Et la soigneuse recherche des autres signes endocriniens peut montrer, même au début, que l'on est en présence d'un syndrome poly-glandulaire.

Les téguments sont secs et rugueux. Ils sont souvent le siège d'une desquamation fine et lamelleuse. Les extrémités sont parfois fines et violacées.

L'étude du métabolisme basal, qui est abaissé, témoigne d'une insuffisance thyroïdienne.

On ne saurait trop insister sur l'*asthénie* de ces malades, qui est un des meilleurs signes de début et qui persiste pendant toute l'évolution de l'affection. On note, en outre, fréquemment une baisse de la tension artérielle.

Parfois, comme l'ont noté (en 1950) les auteurs américains Griffin W.R., Nelson H.G. et Seal G.R., et comme l'avait noté d'ailleurs Royer de Véricourt, dans son étude du syndrome hépato-myocardique, le malade peut se présenter comme un cardiaque, ou même comme un pulmonaire. On peut voir des malades se plaignant de dyspnée, orthopnée nocturne et d'une toux sèche qui peut durer parfois pendant des mois et traités comme les cardiaques, sans que l'on se doute qu'il s'agit d'une hémochromatose, les signes hépatiques, la mélanodermie, le diabète et les signes endocriniens n'apparaissant que très tardivement.

Nous voyons donc (et les observations qui vont suivre essaieront de le prouver) que le début de la C. P. est éminemment polymorphe, bien que cependant les signes endocriniens, même discrets, soient les plus fréquents et précèdent parfois de très longtemps l'apparition du tableau clinique complet.

#### ETAT :

Dans la période d'état, en général, les trois éléments de la triade symptomatique : mélanodermie, diabète, cirrhose, sont présents, accompagnés des signes endocriniens, de signes généraux et parfois de signes cardiaques. Souvent, la mélanodermie peut passer inaperçue, la cirrhose ne s'accompagnant ni d'ascite, ni d'ictère, peut ne pas attirer l'attention, et c'est le diabète qui, des signes cardinaux, est le plus important. Nous étudierons donc d'abord :

#### — LE DIABÈTE :

Tous les types de diabète peuvent être réalisés dans la C. P.

— diabète sans ascinose ni dénutrition,

— diabète avec ascinose et dénutrition,

— diabète avec insuffisance de la sécrétion externe du pancréas (Marcel Labbé et Bith & Stevenin). Cette dernière forme est rare.

En général, le diabète se présente comme le diabète maigre à tendance ascinosique, caractérisé par sa gravité. Il est insulino-résistant ;

cependant, ces sujets traités par l'insuline, présentent des accidents hypoglycémiques. Par ailleurs, les complications gangréneuses, névritiques et sensorielles sont rares dans le diabète bronzé.

L'apparition du diabète au cours d'une cirrhose bronzée est *tardive*. Cependant, il peut être la manifestation qui amène le malade à consulter pour la première fois. Mais l'interrogatoire montre que la sidérose évoluait depuis longtemps, sans inquiéter outre mesure le patient, qui n'accusait, avant l'apparition du diabète, que des signes fonctionnels très discrets.

Le diabète peut s'installer souvent insidieusement, et c'est chose fréquente. Parfois, l'apparition du syndrome diabétique peut se faire brusquement, ainsi à la suite d'un choc émotif (bombardement) (observation de Traissac).

Cette apparition brutale est chose fréquente en diabétologie et a été comparée par Paul Mauriac à un « lever de rideau » : il existe chez ces malades une forte glycémie muette ; le choc émotif révèle brutalement le diabète jusque-là latent.

D'ailleurs, chez les sujets atteints de C.P., qui ne présentent pas de diabète, les épreuves d'hyper et d'hypo-glycémie provoquée démontrent une profonde perturbation du métabolisme des hydrates de carbone.

Il est donc utile et nécessaire, dès que l'on diagnostique une C. P. d'explorer avec minutie la tolérance des sujets à l'insuline et au sucre.

Dans le diabète bronzé, des réactions dans le système régulateur de la glycémie sont amorties : elles se produisent avec lenteur et insuffisance ; c'est là un des caractères essentiels du diabète bronzé.

Comme le dit Traissac : « Dans le diabète bronzé, les réserves glucidiques s'amenuisent progressivement du fait de la diffusion des dégénérescences cellulaires sous l'action du dépôt sidérosique dans les divers parenchymes. Dans l'épreuve de l'insuline, aussi bien que dans les réactions hypoglycémiques secondaires à l'hyperglycémie de l'ingestion de sucre, il faut faire intervenir, à côté du défaut de mobilisation des réserves glycédiques, l'indigence de ces réserves.

Quoiqu'il en soit, il convient d'attirer l'attention sur le fait que c'est système hypoglycémiant, et au premier plan le pancréas qui paraît le premier atteint, même avant que le diabète ne se soit manifesté.

Il semble que dans le déterminisme de cette maladie polyviscérale et polysymptomatique qu'est la cirrhose bronzée, même en dehors de tout diabète, avec le pancréas, sont une des pièces maîtresses.

L'apparition tardive du diabète, les épreuves d'hyperglycémie provoquée avant l'apparition du diabète traduisant une défaillance pancréatique, les constatations d'autopsie montrant la surcharge en pigments ferriques et l'étouffement sidérotique des îlots de Langerans montrent bien que l'origine pancréatique du diabète n'est pas douteux. Cependant, des inter-relations hormonales interviennent certainement, et comme l'ont remarqué, en outre, Giraud et Cazal, de Montpellier,

chez des malades indemnes de toute déviation glucidique, il existait les signes d'hyposurrénalisme.

Parfois, il n'y a absolument pas d'hyperglycémie, au contraire même, le sucre sanguin est plutôt bas. Ces cas sont rares, cependant ils ont été notés par Le Tulle (1894), Gilbert et Grenet (1896) et Chiray et Ch. Debray (1930). Il n'en reste pas moins que le diabète est *la plus banale des manifestations endocrines* (De Gennes) de la C. P.

Ce diabète est absolument classique et a été signalé dans l'observation princeps. Il faut surtout retenir son apparition tardive, son inconstance, l'intérêt des formes latentes révélées par les épreuves d'hyper- et hypo-glycémie provoquée, et sa gravité.

En effet, lorsque le diabète apparaît, le pronostic de la C. P. devient très sombre et aucun traitement hormonal, à l'exception de l'insuline, dont l'action est d'ailleurs incertaine, ne saurait prévaloir contre lui.

#### — LA CIRRHOSE :

Du point de vue clinique, l'attention est rarement attirée sur le foie par des signes douloureux. Parfois, pourtant, il existe un syndrome douloureux prenant naissance dans l'hypocondre droit. Cependant, de façon générale, c'est l'examen systématique qui révèle la cirrhose. De façon générale, le volume du foie est augmenté, sa consistance est très dure, il déborde en moyenne le rebord costal de 4 à 6 travers de doigt, cette augmentation de volume est ordinairement totale ; rarement, elle prédomine au lobe droit. De façon générale, elle atteint son degré maximum au premier examen où elle est découverte et elle ne s'accroît pas par la suite, et parfois même, elle rétrocede modérément. La surface accessible à la palpation est lisse, régulière ; quelquefois, un peu granitée. Le bord inférieur est en général tranchant, rarement mousse. En général, cette cirrhose se révèle uniquement par l'hypertrophie et l'induration du foie. Il n'y a généralement ni œdèmes ni ascite ; quand à la rate, elle est palpable dans les deux tiers des cas. Lorsque l'acide apparaît, ce qui est très rare, c'est très tardivement, et on est en présence d'un liquide peu abondant, séreux ou résufibrineux renfermant des pigments ferriques. Cet acide peut disparaître en cours d'évolution.

La circulation collatérale est rare. Quand elle existe, elle consiste en de fins réseaux sur les faces latérales de l'abdomen. On n'observe jamais les gros troncs anastomotiques, qui sont l'apanage des cirrhoses alcooliques banales. Les hémorroïdes se rencontrent exceptionnellement.

On peut donc affirmer que le syndrome d'hypertension portal manque habituellement dans la C. P. De même, l'ictère franc ne fait pas partie du tableau clinique. On note cependant assez souvent un subictère conjonctival. L'examen des urines révèle la présence d'urobiline, de sels biliaires, presque jamais de bilirubine.

Les hémorragies digestives sont inhabituelles. On ne note guère que des gingivoragies discrètes, des maevi, des épistaxis, des purpura ;

d'ailleurs, en général, il n'y a pas de troubles importants de la crasse sanguine ; le temps de saignement, le temps de coagulation, le taux de prothrombine sont normaux.

En résumé, nous voyons donc que les signes hépatiques sont peu importants, et, seule, la ponction biopsie bien faite est, à l'heure actuelle, le moyen le plus propre à confirmer le diagnostic de cirrhose pigmentaire.

Elle a, en outre, grand intérêt d'en préciser l'histogénèse, grâce à elle, on peut suivre les différents stades évolutifs qui, jusqu'à présent, ne pouvaient pas être mis en évidence par les examens des pièces d'autopsie. La ponction biopsie du foie est un examen relativement facile et particulièrement sûr dans la C. P. puisqu'il s'agit généralement d'un foie hypertrophié et dur.

Comme nous le verrons ultérieurement, dans l'étude histologique, l'examen des coupes montre que la C. P. entre dans le groupe des cirrhoses mésoenchymateuses. Le parenchyme y est bien conservé, la pigmentation est massive, due à un pigment brun et jaune très abondant aussi bien dans les cellules épithéliales que dans les cellules de Kupffer, ainsi que dans les histiosytes du tissu conjonctif. La nature ferrique de ce pigment ne fait pas de doute et est mis en évidence par la réaction de Perls.

#### — LA PIGMENTATION.

C'est, classiquement, la pigmentation qui identifie la maladie, mais elle est généralement discrète. Elle n'a rien de commun avec la pigmentation addisonienne, qui communique aux malades un faciès de mulâtre. Dans la C. P., la mélanodermie typique est généralisée, uniforme ou légèrement accentuée au visage et aux organes génitaux ; sa teinte bistre, sepia ou mine de plomb avec des reflets grisâtres métalliques est hautement évocatrice. Fréquemment, elle est plus fruste, ne se révélant qu'à un examen attentif de la face dorsale des avant-bras et des mains, et dans les régions malaires. On ne trouve généralement pas des pigmentations des muqueuses ; parfois, il existe des modifications tégumentaires telles que : sécheresse de la peau, vitiligo ou ichtyose, cette pigmentation est généralement d'apparition précoce, mais elle n'est souvent décelée qu'au moment de la découverte du diabète.

Il est très important de la différencier de la pigmentation addisonienne, et les signes différentiels sont les suivants : la pigmentation de la C. P. est plutôt grisâtre, comme nous l'avons dit, et non brun-marron comme celle de la maladie d'Addison. Contrairement à cette dernière, elle ne manifeste en général aucune prédilection pour les régions normalement pigmentées (mamelons), et, surtout, elle épargne les muqueuses, alors que dans l'addison les muqueuses sont toujours pigmentées. Il y a cependant des exceptions et on a publié des observations notant que la pigmentation du diabète bronzé atteignait les muqueuses, mais qu'elle se bornait à une ou quelques macules, petites, brunâtres, sur les lèvres ou la langue, bien différentes des grosses

tâches bleuâtres que l'on voit souvent recouvrant toute la bouche des addisonniens.

En général, la pigmentation de la C. P. est discrète, atteint un certain taux et s'y maintient, tendant parfois à régresser et même, exceptionnellement, à disparaître.

Comme nous le verrons au chapitre de l'anatomopathologie, la pigmentation peut être mise en évidence par la ponction biopsie de la peau, qui montre une augmentation de la mélanine des couches basales et des dépôts d'hémosidérine dans les cellules conjonctives du chorion.

D'autre part, en 1938, Fisébach a préconisé, dans un but diagnostique, l'injection intradermique d'une solution sérique à parties égales de ferrocyanure de potassium à 0,5 % et d'acide chlorhydrique : on noterait l'apparition presque immédiate d'une coloration bleu clair, qui fonce dans les cinq premières minutes ; nous n'avons pas l'expérience de cette méthode, qui est discutée et peu utilisée en France ; Boulin et ses collaborateurs ont appliqué la réaction à quatre de leurs malades, et celle-ci s'est avérée négative.

#### ATTEINTES DE L'ETAT GENERAL :

Les troubles de l'état général sont quasi constants et surtout très marqués dans les derniers stades de la maladie. Les deux faits les plus frappants sont l'asthénie et l'amaigrissement.

*L'asthénie* est pratiquement constante, quoiqu'à un degré variable ; souvent importante (observation du Dr Poinso), elle n'atteint pas cependant l'ampleur de l'asthénie addisonnienne. Les malades peuvent, jusqu'à un stade parfois tardif, conserver une certaine activité sociale. Cependant elle dépasse généralement l'intensité de l'asthénie diabétique ; elle peut être le signe révélateur de la maladie, et obliger le malade à interrompre ses occupations et même garder le lit. D'après certains auteurs (Boulin), l'asthénie n'apparaît qu'avec le diabète ; il n'en est pas toujours ainsi en réalité, Althausen et Coll font remarquer que, même après que le diabète a été réduit par le régime et l'insuline, on observe souvent que le malade n'a pas l'énergie d'un diabétique ordinaire stabilisé ayant le même âge et les mêmes activités.

*L'amaigrissement* est un signe important et à la période d'état il peut atteindre plusieurs kilogrammes par semaine ; il peut s'observer en l'absence du diabète, bien que Boulin affirme qu'il ne s'installe qu'avec le diabète, alors que les éléments de la maladie sont présents depuis longtemps. Chez 24 malades étudiés de ce point de vue par Boulin, le rythme mensuel de l'amaigrissement a varié de 2 à 16 kgs ; l'importance de cet amaigrissement est beaucoup plus marquée que chez des diabétiques même atteints de diabète grave avec acidose.

*L'hypothermie* est fréquemment rencontrée chez les malades atteints de C. P.

*Les fonctions rénales* sont ordinairement indemnes :

— L'urée du sang est en général à un taux normal, et on observe rarement des taux élevés ;

— L'albuminurie est observée en général dans la moitié des cas, mais elle est généralement peu élevée et dépasse rarement 1 gramme ;

— L'épreuve de la phénol-sulphode-phthaléine est généralement normale.

*La formule et la numération sanguines* montrent :

— en général, une anémie modérée autour de 3.500.000 globules rouges ;

— la valeur globulaire est variable, mais n'est jamais ni excessivement élevée, ni fortement inférieure à l'unité ;

— le taux des globules blancs est à peu près normal dans plus de la moitié des cas, certaines fois il existe de la leucocytose (entre 9.000 et 14.000). La formule leucocytaire est généralement normale ; on peut rencontrer parfois un certain degré de polynucléose et de mononucléose ;

— la résistance globulaire est généralement normale. Elle peut parfois être augmentée.

*La tension artérielle*, comme nous le verrons d'ailleurs en étudiant les signes cardio-vasculaires, est en général abaissée, mais de façon modérée.

*Les troubles digestifs* : A la période d'état, certains malades présentent des troubles dysphagiques avec douleurs épigastriques et épisodes de diarrhée et de constipation ; cette diarrhée est parfois importante, s'accompagnant de glaires et de douleurs abdominales violentes.

## Les signes endocriniens

---

La C. P., ou mieux l'hémocromatose, telle que l'envisagent les auteurs modernes, s'accompagne, comme nous l'avons déjà dit, toujours de signes endocriniens, qui apparaissent généralement de façon très précoce, et on doit, comme nous l'avons fait, les étudier dans les signes de début. Cependant, ils sont souvent discrets, le malade ne venant consulter que lorsque est apparu le diabète ; il faudra donc, à la période d'état, rechercher les signes endocriniens dans l'anamnèse. Le syndrome le plus fréquent est le syndrome endrogéno-testiculaire, qui est très évident dans la plupart des cas, et qui aboutit à un véritable état d'infantilisme réversif.

Ces signes endocriniens, qui sont constatés d'ailleurs dans toutes les cyrrhoses, quelle que soit leur origine, ont été décrits pour la première fois en 1912, en France, par Claude et Sourdel, qui décrivent une insuffisance pluriglandulaire faisant partie du tableau de la C. P., à cette insuffisance sont attribuées l'asthénie, l'hypotension artérielle, l'atrophie génitale et la perte des caractères sexuels secondaires.

En 1913, Caskell et Vaille observent une atrophie testiculaire avec aspermie chez un sujet atteint de diabète bronzé.

En 1927, Althausen et Kerr rapportent une observation de C. P. accompagnée d'atrophies testiculaire et prostatique accompagnée de chute des poils et d'hypotension artérielle.

Le syndrome hépato-pancréato-génital de Labbé Boulin et Uhry mettent en évidence l'apparition tardive des signes d'hypogénitalisme survenant chez des malades atteints de C. P. En 1931, J. Olmer, Gascard et Gros individualisent de façon très précise le syndrome hépatotesticulaire, au cours de différentes cirrhoses, quelle que soit leur origine.

D'après les auteurs italiens, la gynécomastie serait fréquente chez l'homme au cours des cirrhoses, et en 1904 déjà, Silvestrini avait décrit la reviviscence des glandes mammaires chez l'homme au cours des cirrhoses du foie, faits qui ont été repris par les travaux de Corda en 1925, qui signale chez l'homme, au cours des cirrhoses de toute origine, une gynécomastie et une atrophie testiculaire.

Cette gynécomastie a été signalée par Manai et Pelegrini, Ricoszi, Tatonì (1926), Zanalda (1927), Paula (1930), D'Antona et Fittipaldi

(1931), Capriglione (1934), Romualdi (1943), Conto Marquès (1946), Mithoefer et Bear (1949).

En ce qui concerne l'atteinte des autres glandes endocrines dans la C. P., il faut signaler les travaux de Boulin et de Muller pour le corps thyroïde, Carnot et Caroli, Ledoux et Bauffle, Woringer et Weill pour les surrénales et l'hypophyse.

*Du point de vue clinique, ces signes endocriniens sont caractérisés :*

1° Par la perte des caractères sexuels secondaires, le système pileux se raréfie.

Au lieu du losange pileux pubien habituel au sexe masculin, on observe un triangle pileux pubien, c'est-à-dire une pilosité type féminin.

En ce qui concerne la pilosité thoracique, l'absence de cette pilosité de l'homme atteint de C. P. ou de cirrhose, quelle que soit son origine, n'est pas constante.

La pilosité axillaire est généralement absente ou diminuée.

La pilosité faciale (barbe) chez l'homme fait généralement défaut dans la C. P., alors que dans les autres cirrhoses de différentes origines, on ne note généralement aucune disparition de ces poils.

En général, on ne note pas de chute des cheveux.

En ce qui concerne les organes génitaux, chez l'homme, en général les testicules sont petits et mous, la verge réduite, la libido éteinte. La plupart du temps, le silence génital est absolu.

L'atrophie testiculaire est généralement bilatérale, peut être parfois unilatérale (cas de Bergouignan et Vallat), « atrophie du testicule gauche, qui a un volume moitié moindre que le testicule droit, donne une sensation de mollesse pathologique au toucher ».

L'hypertrophie mammaire, quand elle existe, est bilatérale avec cependant une nette tendance à p.évaloir d'un côté. Parfois, tuméfaction unilatérale (à droite, deux cas rapportés par Silvestrini) ; parfois indolore, parfois douleur exquise du mamelon. La plupart des auteurs, sont d'accord pour attribuer une grande importance à l'atrophie testiculaire dans la genèse de la réviviscence des glandes mammaires chez l'homme.

Paula parle d'une « action hépatique sur les centres nerveux de la vie sexuelle ». Corda fait intervenir dans l'explication de ce phénomène un rôle important sinon exclusif au facteur stase portale et plus particulièrement à la composition du sang qui, à travers la circulation collatérale, arrive à la région mammaire. Il semble cependant qu'il ne faille pas retenir ces explications de l'hypertrophie mammaire, qui rentre dans le cadre des troubles endocriniens observés dans la C. P., mais qui peut être secondaire à l'atrophie testiculaire ou à l'imprégnation de l'hypophyse par les pigments ferriques. Ces signes sur les caractères sexuels secondaires sont moins marqués chez la femme, chez laquelle on note seulement une chute des poils axillaires et parfois une disparition complète du triangle pileux pubien. On observe parfois une aménorrhée complète et irréversible.

Bien que Labbé et Boulin, dans leur description du syndrome

hépatogénital parlent de l'apparition tardive des signes d'hypogénitalisme chez les malades atteints de C. P., il semble, au contraire, à la lecture de toutes les observations récentes, que ces signes soient précoces et d'installation progressive. Chez les malades dont nous rapportons les observations, l'impuissance était installée de 4 à 5 ans avant la constitution du tableau clinique complet. De plus, on note souvent chez ces malades un certain degré d'adiposité génitale du train postérieur et des jambes contrastant avec la maigreur de la tête, du thorax et des membres supérieurs. Bergouignan et Vallat rapportent le cas d'un malade adulte atteint de cirrhose pigmentaire présentant une voix infantile contrastant avec le développement normal de l'organisme. L'examen du larynx montrera d'ailleurs un larynx infantile. Nous n'avons pas cependant noté chez nos malades ni dans d'autres observations des cas de malades présentant des modifications de la voix. Cependant, cette observation est en faveur de l'apparition précoce des signes endocriniens et même d'un facteur héréditaire et constitutionnel dans la genèse de la cirrhose pigmentaire. Cette dernière hypothèse a déjà été envisagée par de nombreux auteurs et à propos de la pigmentation, Royer de Véricourt disait : « Un fait nous apparaît assez important pour être retenu : plusieurs malades présentent un teint foncé depuis l'enfance, ce qui leur a valu des surnoms divers. Il semble donc qu'entre en jeu un facteur héréditaire et constitutionnel ».

2° La recherche soigneuse des signes endocriniens montre que l'on est en présence d'un syndrome polyglandulaire.

L'atteinte des surrénales se manifeste par l'asthénie importante que l'on note chez les malades atteints de C. P. et dont nous avons parlé à propos de l'atteinte générale. L'hypotension, qui est en général peu marquée, peut cependant être attribuée à une atteinte des surrénales, qui est concrétisée par l'effondrement de l'élimination quotidienne des dix-sept céstéroïdes. On pourrait d'ailleurs préciser les faits en dosant les dix-sept hydroxies corticoïdes dans les urines des vingt-quatre heures. Il semble d'ailleurs, à la lumière des travaux récents et plus particulièrement de la théorie de Greep et Dean, que l'on puisse attribuer la disparition des caractères sexuels secondaires (pilosité), surtout chez la femme, à l'atteinte des capsules surrénales, car, chez elle, les androgènes proviennent uniquement de la couche réticulée de la corticoïde surrénale.

On ne voit cependant jamais le syndrome d'insuffisance surrénale aiguë fréquent dans la maladie d'Adison.

Le dosage des électrolytes sanguins donne presque toujours des résultats normaux. Il en est de même pour les éliminations quotidiennes de cortisone. La réponse au test de Thorn est généralement satisfaisante. Cependant, ces faits ne permettent pas d'affirmer l'absence d'hyposurrénalisme, qui existe sûrement, comme le confirment les constatations nécropsiques et anatomopathologiques, qui montrent que, presque toujours, les surrénales sont infiltrées et bourrées de pigments ferriques. D'ailleurs, en clinique, les meilleurs signes d'hyposurrénalisme

sont l'asthénie, l'hypotension et la chute des 17 stéroïdes et des 17 hydroxies corticoïdes.

En ce qui concerne les signes thyroïdiens, il est exceptionnel d'observer une hypothyroïdie franche, mais, par contre, on note souvent une infiltration myxœdémateuse discrète des téguments, une peau sèche avec souvent une raréfaction de la queue du sourcil. L'abaissement du métabolisme basal n'est généralement pas observé, cependant il existe souvent un léger abaissement s'inscrivant dans les limites de la normale. Chez 13 malades dont Boulin relate les observations, le métabolisme basal avait été mesuré : 8 avaient un métabolisme basal normal compris entre  $-10\%$  et  $+10\%$  ; 4 avaient un métabolisme basal un peu abaissé :  $-16\%$ . Il n'y avait aucune relation entre le degré du métabolisme basal et la coexistence de chute des poils, d'impuissance, d'asthénie particulièrement accusée. Il est à noter la fréquence de la cirrhose du foie chez les Malais, qui sont constitutionnellement des hypothyroïdiens, et Muller, qui rapporte ces faits, dit : « En Malaisie, 40 à 50 % des hommes sont des cirrhotiques parce qu'ils ont la thyroïde petite et une aorte étroite ». Ces faits prouvent le rôle important des facteurs endocriniens dans la genèse des cirrhoses et dans le cas de la C. P., sans pouvoir incriminer une glande endocrine particulière, on peut penser que la cirrhose est un phénomène secondaire et que dans cette affection, *la disendocrinie est le facteur dominant* qui entraîne la cirrhose et les autres signes secondaires.

En ce qui concerne les autres glandes, la sidérose des parathyroïdes ne s'est jamais manifestée cliniquement. Pas de signe de Chvostek ni d'hypocalcémie. Quant à l'atteinte de l'hypophyse, elle a été cliniquement observée quelquefois, en particulier par Carnot et Carroli et par Ledoux et Bauffle. Ces derniers ont mis de façon certaine en évidence la présence plus ou moins abondante d'hormones hypophysaires, même chez des malades atteints de C. P., sans qu'il existe de signes tant cliniques que radiologiques d'hyperpituitarisme.

En conclusion, les signes endocriniens font incontestablement partie du tableau clinique de la C. P. et le diabète en est le tout premier. Cependant, les véritables signes proprement endocriniens que l'on rencontre le plus souvent dans la C. P. sont les signes androgénotesticulaires. On voit souvent d'autres signes marquant l'atteinte de différentes glandes endocrines. Chacune des notes de ce clavier endocrinien peut être renforcée ou faire défaut, réalisant ainsi de multiples aspects cliniques.

## Signes cardiaques

---

Le syndrome cardio-vasculaire est fréquent dans la C. P. C'est seulement à ces dernières années que remonte l'étude de ces cardiopathies, et leur histoire récente ne contient guère que des noms français. Sans doute, au cours d'observations anciennes, Brault et Gaillard (1895), Siébert (1930) mentionnent-ils des altérations cardiaques au cours de la C. P. Sans doute, la thèse de Dutournier (1895) contient-elle des tableaux de cet ordre, sans doute Letulle a-t-il très exactement décrit l'infiltration pigmentaire du myocarde. Il s'agit là de travaux intéressants, mais fragmentaires, et ne semblant pas avoir relié les atteintes endocriniennes et celles du cœur.

Le premier travail qui ait apporté non seulement des faits anatomiques, mais une conception d'ensemble du tableau clinique, est celui de Besançon, De Gennes, Oumansky et Delarue, publié par la S. M. des Hôpitaux, en 1932, sous le titre de « Cirrhose Pigmentaire avec infantilisme, insuffisance cardiaque et aphasie endocrinienne ». Cette observation révéla d'autres cas analogues et de nombreuses communications, les unes parisiennes (Clerc, Donzelot et Lemaire), les autres lyonnaises (Bouchut, Froment et Levrat). Bon nombre de ces observations sont réunies dans la thèse de Royer de Véricourt (1935), qui constitue le travail le plus complet à ce sujet. Des cardiopathies pigmentaires ont été longuement évoquées en Juin 1948, à la séance de la Société de Cardiologie consacrée à l'étude des myocardites (Doumer et Merlen); (Carlotti et Royer de Véricourt); depuis lors, il faut citer l'observation de Chiray et Debray, en février 1950, et celle de J. Piéri et D. Picard et collaborateurs, ainsi que le remarquable article de Broustet, de Bordeaux (*Semaine des Hôpitaux*, 6 avril 1951).

Les troubles cardiaques, au cours de la C. P., se voient dans 31 % des cas d'après Uhry et dans 80 % des cas d'après Boulin. Sur ce nombre important de cas, ce n'est que dans 15 % des cas environ (Boulin) que le malade atteint d'un syndrome bronzé est, au sens clinique du terme, un cardiaque. 65 % des sujets dont l'E. C. G. et l'anatomie pathologique affirment l'atteinte anatomique du cœur conservent un fonctionnement convenable de leur muscle cardiaque, et l'on peut dire qu'il n'y a généralement pas parallélisme entre l'importance de la sidérose et la cardiopathie. Cliniquement, cette atteinte cardiaque s'exprime tantôt par des extrasystoles ou une arythmie plus ou moins

franche ou même une dissociation auriculo-ventriculaire ; tantôt on constate des lésions rapidement évolutives, soit qu'elles aient commencé par les signes organiques précités, dont elles sont alors le stade ultime, soit qu'elles apparaissent d'emblée revêtant l'aspect d'une insuffisance cardiaque primitive.

L'insuffisance cardiaque est la forme la plus évoluée de ces syndromes cardio-vasculaires. Elle s'annonce par une dyspnée d'effort souvent suivie par l'installation rapide d'œdèmes déclives importants, et en quelques semaines, s'installe un tableau d'anasarque avec cyanose et oligurie, souvent épanchement des cœruses à formule mécanique : le foie, augmenté de volume, devient douloureux, les jugulaires sont turgescentes, la tension artérielle se pince et l'effondrement tensionnel est la règle. A l'examen de l'appareil cardio-vasculaire, on notera habituellement de la tachycardie, parfois entrecoupée d'extrasystoles. Dans certains cas, on voit apparaître une fibrillation auriculaire. De façon générale, l'auscultation permet difficilement de percevoir la pointe du cœur. Les battements sont affaiblis, les bruits assourdis. On note souvent, en plus, un galop présystolique et, parfois, un souffle systolique de la pointe. La tension artérielle est basse et les chiffres de 11-8, 10-7, 9-6 sont fréquents. Souvent, l'asystolie est d'emblée irréductible malgré toutes les tentatives thérapeutiques. Les rémissions emmenées par l'administration de tonicardiaques et de diurétiques sont, en général, trompeuses et passagères, et deux à trois mois plus tard, les mêmes symptômes fonctionnels reprennent cette fois, rebelles à tous les traitements. Les manifestations cardiaques sont en général sérieuses et difficilement traitables. Ces signes cardiaques peuvent être ceux qui amènent les malades à consulter, mais, en général, l'insuffisance cardiaque survient à la période des compensés de la maladie et, difficilement traitable, entraîne souvent la mort en quelques mois.

L'image radiologique classique est celle du cœur augmenté globalement de volume, du cœur triangulaire (Piéri).

Ces troubles cardiaques en sont pas toujours dus à l'atteinte du myocarde, mais peuvent être parfois en rapport avec des lésions de péricardite, comme l'a observé Posternack, de Lausanne, et comme cela s'est produit dans le cas du malade de M. J. Piéri, dont nous rapportons l'observation, et qui présentait une péricardite symphysaire importante.

Chez les malades atteints de cirrhose pigmentaire, on note très souvent des troubles de l'électrocardiogramme, qui peuvent être en rapport avec des signes cliniques évidents, ou bien en l'absence de toute manifestation fonctionnelle ou physique.

Ces signes E. C. G. sont en général de deux ordres :

- a) altérations du complexe ventriculaire : bas voltage de l'onde rapide, bloc focal, onde T diphasique ou inversée.
- b) troubles de la conduction : fibrillation ou flutter auriculaire, dissociation auriculo-ventriculaire partielle ou complète, voire des crises de tachycardie paroxystique.

La physiopathologie des complications cardiaques de la cirrhose pigmentaire a été envisagée de façons très diverses par les auteurs qui en ont envisagé l'étude : De Gennes et Royer de Véricourt cherchèrent à l'insuffisance cardiaque de la cirrhose bronzée des causes extracardiales ; en rejetant ou minimisant le rôle de l'infiltration pigmentaire, ils mirent l'accent sur le déficit fonctionnel de bon nombre de glandes endocrines — testicules, ovaires, surrénales, thyroïde — et voient dans ce syndrome pluriglandulaire une cause possible à la défaillance du myocarde. Certains auteurs ont essayé de faire jouer un rôle aux hormones cardiaques d'origine hépatique invoquées par Zuelzer, MacDonald et Major.

L'Ecole lyonnaise, avec Froment, Levrat, Bouchu et Loras, fait jouer un rôle primordial à l'infiltration massive du myocarde par le pigment ferrique, qui serait le facteur originel et mécanique de la défaillance cardiaque. C'est d'ailleurs à cette conception que se rallie l'Ecole bordelaise avec F.-J. Traissac et P. Broustet, qui dit : « l'infiltration pigmentaire, qui n'existe que dans les fibres musculaires, respecte l'endocarde, le péricarde, paraît être liée à l'intense métabolisme cellulaire du myocarde, et elle intéresse les fibres cardiaques comme les parenchymes glandulaires, en raison de leur activité constante ». Cependant, ces hypothèses d'une myocardite d'origine mécanique, s'expliquant par la surcharge en pigments ferriques, ne peuvent expliquer tous les cas de défaillance cardiaque. Dans bien des cas, alors que l'anatomopathologie précise l'imprégnation constante en pigments ferriques du myocarde, on ne note pas de signes de défaillance cardiaque. Les cas de lésions péricardiques, au cours de la cirrhose pigmentaire, cités par Posternak, et le cas de Piéri, dont nous avons déjà parlé, sont nettement contre le facteur mécanique.

## Evolution

---

L'évolution de l'hémochromatose est, si l'on tient compte des tout derniers signes, et particulièrement des signes endocriniens et de la pigmentation cutanée, très longue et, en général, il faut attendre une vingtaine d'années avant que la mort ne survienne. Il n'en est pas de même quand le tableau clinique complet est constitué et particulièrement à partir de l'apparition du diabète. Dans sa statistique publiée en 1943, Boulin dit : « Depuis l'installation du diabète, si l'on tient compte à la fois des malades décédés et des malades encore vivants, nous arrivons à une survie minima de 4 ans 1/2 ». Ce chiffre est supérieur à celui qui était en général admis : 18 mois ; il faut attribuer la longévité relative actuelle des malades atteints de diabète bronzé à l'insulinothérapie et aux progrès de la diététique.

Au total, dans l'évolution d'un diabète bronzé, il s'écoulerait en moyenne et au minimum :

- depuis l'installation de la mélanodermie : 21 ans ;
- depuis l'installation de la cirrhose : 13 ans ;
- depuis l'installation des crises douloureuses : 6 ans ;
- depuis l'installation du diabète : 4 ans 1/2 pour Boulin, 2 à 18 mois pour les autres auteurs et chez nos malades.

De toutes façons, l'hémochromatose est une maladie à très longue évolution se constituant en trois étapes :

- 1° la mélanodermie et les signes endocriniens ;
- 2° la cirrhose ;
- 3° le diabète.

Le malade peut pourtant mourir avant l'apparition du diabète, les signes endocriniens peuvent être plus ou moins marqués et le tableau clinique n'est généralement pas complet. La mort peut survenir à la suite de cachexie comme un diabétique, insuffisance cardiaque souvent, et parfois des causes intercurrentes (tuberculose pulmonaire, pneumopathie, ictère grave).

## Formes cliniques

Nous n'envisagerons pas, ici, l'étude détaillée des formes cliniques ; nous serons très brefs à ce sujet ; nous avons, à dessein, introduit dans la description classique de la cirrhose pigmentaire les signes endocriniens et les signes cardiaques, qui font indubitablement partie de la description moderne de l'hémochromatose typique. Nous n'insisterons pas sur les formes symptomatiques complètes ou incomplètes de la maladie, qui sont souvent des formes de début ou des formes frustes (en particulier dans les cas familiaux). L'hémochromatose peut se présenter avec une hypertrophie anormale d'un ou plusieurs ordres de signes ; c'est ainsi qu'un diabète, au premier abord banal, peut masquer l'affection ; il en est de même lors de la constatation de certaines défaillances cardiaques ou de certains syndromes génitaux ou simulant une insuffisance surrénale (syndromes endocrino-hépatocardiaques de De Gennes et Royer de Véricourt).

Dans certains cas, la pigmentation peut être uniquement viscérale et révélée seulement lors de l'autopsie. Signalons, au point de vue étiologique les hémochromatoses familiales qui, bien que discutées, sont indubitablement réelles, et les hémochromatoses post-transfusionnelles.

Dans tous les cas, le diagnostic d'hémochromatose sera établi grâce à un examen clinique complet du malade, en n'oubliant jamais de faire, si cela est possible, une ponction biopsie avec dosage du fer et du cuivre ferrique, et différents dosages métaboliques.

## Pathogénie

---

La pathogénie et l'hémosidrose est fort complexe et loin d'être éclaircie. Le fait dominant est indiscutablement la sidérose viscérale ; c'est elle qui, pour les uns, par mécanisme endocrinien, c'est-à-dire sidérose de l'hypophyse et du pancréas, est responsable du diabète ; pour d'autres, le diabète serait une variété de diabète insulaire attribuable à l'atteinte du pancréas par le processus scléro-sidérosique.

En ce qui concerne la cirrhose, il semble que la sclérose soit une conséquence de la sidérose. Certains auteurs avaient recherché à réaliser l'aspect de la cirrhose pigmentaire au niveau des tissus hépatiques expérimentalement (en général sans succès). Fiessinger, avec l'alcool, n'a obtenu aucun succès. Avec les sels de cuivre, des résultats divers ont été obtenus, tantôt franchement positifs (Ellenberger et Hofmeister), tantôt négatifs (Lehman). Les résultats positifs ont impressionné de nombreux auteurs étrangers, qui admettaient l'origine cuivrique du diabète bronzé. Avec les sels de cobalte, Villaret et Besançon ont pu réaliser un état cirrhotique et non une cirrhose pigmentaire. Le fait essentiel de la maladie semble donc être la sidérose viscérale ; on discute encore l'origine de l'hémosidérine. Son origine hématique n'est pas compatible avec une résistance globulaire normale. De plus, cette sidérose impressionnante contraste avec la discrétion de la sidérose des ictères hémolitiques. Cependant, il faut retenir le cas des hémochromatoses indiscutables apparues à la suite de transfusions sanguines répétées, signalées par de nombreux auteurs. Il est difficile, cependant, de rattacher de façon précise la pathogénie de ces hémosidéroses à l'apport de sang étranger ; il est des cas publiés dans lesquels la quantité de sang fournie par la transfusion était trop petite pour rendre compte des larges quantités de fer trouvées à l'autopsie. Il est certain que dans ces cas particuliers, les transfusions semblent avoir joué le rôle de facteurs déclanchants, mais ce facteur semble purement occasionnel. On a donc envisagé une origine non hématique de la sidérose à partir des réserves de fer non hématiques de l'organisme, et essentiellement à la ferritine, qui serait unie normalement à une albumine : l'apoferritine ; si l'apoferritine n'est pas en quantité suffisante pour fixer la ferritine, celle-ci se polymérise pour donner de l'hémosidérine, dont la production anormale ne serait que la traduction d'une carence en apoferritine. Pour certains auteurs, des dépôts considérables d'hémosi-

dérine seraient la conséquence d'une augmentation de l'absorption du fer par l'organisme plutôt que la diminution de son excrétion. La ferritine elle-même n'existe pas à l'état libre dans l'organisme, mais se fixe sur une betaglobuline de l'acétone pour donner la sidérophiline ; il existe à ce stade deux facteurs : l'apoferritine et la betaglobuline de la sidérophiline. La cause même du trouble du métabolisme du fer demeure hypothétique, nutritionnelle pour certains, liée à des troubles endocriniens pour d'autres.

Pour certains auteurs et particulièrement Sheldom, l'affection serait liée à une perturbation intra-cellulaire du métabolisme du fer, et il pense que cette perturbation serait congénitale, endogène, concernant le métabolisme intermédiaire probablement dans toutes les cellules de l'organisme, et elle se manifesterait de deux façons : en partie par la formation de fer libre, « mélanique », en certaines zones ; d'autre part, par la formation de fer sous forme d'hémosidérine dans à peu près tous les tissus. Le métabolisme est raccourci et donne une forme inexcrétable qui se dépose.

Toutefois, la perturbation du métabolisme est d'origine inconnue. Les produits du métabolisme anormal sont, d'après Sheldom, déposés au cours du temps comme le pigment caractéristique ; ce processus conduit au stade terminal avec les signes typiques et les symptômes de la maladie causés par les formations scléreuses dans les différents organes spécialement au niveau du foie et du pancréas ; donc, d'après cet auteur, la sclérose est essentiellement secondaire à la sidérose.

D'autres hypothèses ont été émises particulièrement par les auteurs étrangers ; en 1914, Dunn suggéra que les cellules du foie et d'autres organes pouvaient acquérir une affinité anormale pour le fer et que le métal pouvait être fixé dans le protoplasme des cellules, d'abord sous forme soluble, puis sous forme de grains d'hémosidérine ; en 1937, Eppinger met en évidence l'importance du système réticulo-endothélial pour le métabolisme du fer, et il avance l'hypothèse que dans le cas de la cirrhose pigmentaire, le tissu réticulo-endothélial aurait perdu son pouvoir de mettre à nouveau en circulation le fer absorbé par les cellules. Schmidt, en 1940, a émis à peu près les mêmes idées qu'Eppinger, mais il fait jouer au foie le rôle primordial. En 1942, Regelsberger émit l'hypothèse que l'hémochromatose pourrait être une maladie « métabolique-pigmentaire », constituée par une perturbation dans les corrélations métaboliques entre le foie et les centres supérieurs du di-encéphale et que ce métabolisme anormal du fer pourrait être un signe dominant de la maladie et non un facteur étiologique.

Nous voyons que bien des hypothèses, et nous n'en citons que quelques-unes, ont été émises sans qu'aucune soit affirmative. Retenons cependant, en terminant, deux faits particuliers dignes d'attention :

— 1° Les oxydo-réductions cellulaires semblent jouer un rôle important dans cette affection. En effet, l'augmentation de l'absorption du fer pourrait être liée à une diminution des oxydo-réductions dans les cellules duodénales, et le dépôt de fer dans les cellules de l'organisme pourrait être le témoin de l'insuffisance des oxydo-réductions à

leur niveau, d'où les dépôts de fer dans les cellules dont le métabolisme n'est pas actif ;

— 2° Signalons un fait anatomopathologique, qui a été observé par certains auteurs, et qui a été très bien observé chez les malades dont nous rapportons les observations, par le Pr Picard D., qui est : l'absence presque complète de grains pigmentaires au niveau de la pulpe splénique, malgré la présence de nombreuses hématies, fait qui contraste avec la sidérose de tous les autres organes, et de la capsule, des zones sous-capsulaires et des cloisons de la rate.

## Anatomie pathologique

---

Le fait dominant de la C. P. est la sidérose viscérale, mis en évidence par les examens histologiques, mais aussi qui frappe d'emblée à l'autopsie par l'aspect pigmenté de tous les viscères.

### A) ETUDE MACROSCOPIQUE :

*Le foie* est augmenté de volume, dur au palpi, d'aspect granité, de couleur rouge brun très foncé en général, le lobe droit est beaucoup plus volumineux que le gauche, la largeur totale du foie atteint de 25 à 35 centimètres à la coupe, il est dur et crisse, sa surface présente un tissu scléreux très dense ; la partie périphérique est de teinte rouge vineux ; la partie interne est plus sombre, brun rouillé

*La rate* est considérablement augmentée de volume, pèse environ 800 grammes, sa longueur peut atteindre 20 centimètres, sa largeur 13 et son épaisseur 10 cm. Elle est infiltrée de pigments très adhérents à la capsule avec des taches de stéarrhée, surtout à la face externe. La pulpe est en général de consistance normale.

*Le pancréas* est augmenté de volume à la coupe, aspect atrophique des îlots de Langerhans. La médulose surrénale, ainsi que le lobe antérieur de l'hypophyse montre à la coupe une pigmentation brunâtre, les testicules sont en général atrophiés et les glandes intersticielles en évolution. La thyroïde est généralement normale.

Les reins ne montrent pas de modifications importantes, ils sont généralement cependant légèrement hypertrophiés et le bassin est dilaté.

Le cœur est généralement augmenté de volume. On trouve parfois une péricardite adhésive complète et parfois on est obligé de disséquer le péricarde, qui est complètement symphysé. Toutes les cavités sont augmentées de volume. Les coupes du cœur montrent un épaississement fibreux du péricarde, les coupes du myocarde montrent une imprégnation pigmentaire. Les coronaires et les gros vaisseaux pulmonaires sont en général intacts.

Les coupes de poumons montrent aussi souvent une imprégnation pigmentaire. Chez certains malades, l'ouverture de l'abdomen permet de constater la présence de liquide d'ascite d'aspect citrin.

## B) ETUDE MICROSCOPIQUE :

**Foie :** L'étude se fait sur les coupes prélevées après autopsie ou bien sur des fragments prélevés par ponction-biopsie chez les malades, vivants.

Les meilleurs résultats sont obtenus en fixant le prélèvement au Bouin-Hollande trichloracétique. Cette fixation respecte au mieux la cytologie, conserve le glycogène et surtout assure une insolubilisation suffisante des chromolipoïdes pour que leur mise en évidence par les colorants électifs des graisses soit possible.

L'inclusion à la paraffine doit être faite en passant par le dioxame, les coupes sont colorées en général par l'hématéineéosine, la recherche du fer pratiquée par la méthode de Perls (formation de bleu de prusse). L'étude du pigment se fait aussi par la coloration au trichrome de maçon.

L'étude histologique des fragments hépatiques met en évidence la pigmentation, la sclérose périculaire et collagène, les lésions de la cellule hépatique.

a) *La pigmentation :* Est constante, mais variable, alors qu'elle apparaît massive sur les pièces d'autopsie, elle est souvent discrète sur les fragments prélevés par ponction biopsie.

La répartition du pigment dans le parenchyme hépatique n'est pas particulièrement homogène. Certains groupes de cellules sont fortement pigmentées, et il semble que ce soit surtout dans la zone périphérique justa-portale ; à l'opposé, certains territoires sont très peu pigmentés et tranchent nettement sur la préparation colorée par la méthode au bleu de prusse (Harvier, Dimatteo, J. Bescol-Liversac).

Ces auteurs ont suivi la formation et l'accumulation du pigment dans le foie. Le cytoplasme des cellules hépatiques normales présente un aspect granuleux. Quelques granulations se densifient, deviennent plus réfringentes et se teintent en jaune pâle ; mais elles demeurent très fines, à la limite même de la visibilité microscopique. En même temps que de nouvelles granulations se constituent, les plus anciennes augmentent de volume et prennent une teinte mellicérique : la granulation pigmentaire est constituée.

Disséminées dans le cytoplasme, ces granulations prédominent cependant dans la région juxtanucléaire. A un degré de plus, leur teinte continue à foncer, devient brune, parfois même vert olivâtre. Elles restent isolées les unes des autres. Très nombreuses, elles bourrent la cellule hépatique : il s'agit alors de surcharge pigmentaire.

Quand cette surcharge est devenue complète, et que la structure des cellules s'altère, les granulations forment des blocs irréguliers de teinte sombre réfringente. Par suite de la destruction de la cellule qui les contenait, ces blocs de pigments se trouvent parfois libérés dans le tissu scléreux et peuvent exceptionnellement être repris par des macrophages.

Les cellules de Kupffer se pigmentent elles aussi, selon Harvier, D. Matteo, J. Bescol-Liversac, la pigmentation s'effectue selon le mode différent, le pigment se présente d'emblée sous forme de granulations

volumineuses, sombres, rapidement coalescentes, et il semble que le pigment se trouve ici fixé par colloïdopexie. La cellule de Kupffer se présente sous l'aspect d'un boudin noirâtre en bordure d'un capillaire sinusoïde. En raison de l'aspect vieilli que présente le pigment dans les cellules de Kupffer, certains auteurs pensaient qu'il s'y formait primitivement.

*L'Etude histo-chimique du pigment.* — Elle a été centrée sur la mise en évidence des lipides du fer et sur l'affinité du pigment pour les complexes argentiques.

*Les lipides.* — Les granulations pigmentaires donnent une réaction des lipides positives et les meilleurs résultats sont obtenus à l'aide du liquide de Bouin-Hollande, trychloracétique. On peut mettre en évidence les lipides par la coloration au noir Soudan B. C'est un colorant liposoluble qui les fait apparaître en bleu noir. Le pigment est bien chromolipophile, puisqu'il est caractérisé par sa couleur brune, une réaction des lipides positives et la résistance à l'inclusion à la paraffine.

#### b) LE FER :

La meilleure réaction de mise en évidence est la réaction de Perls. Elle met en évidence les composés ferriques  $Fe+++$  et les composés ferreux  $Fe++$ . La méthode de Perls consiste à traiter les coupes par un mélange extemporané de ferro cyanure de potassium et d'acide chlorhydrique étendu, ceci pendant un quart d'heure. En présence de fer ferrique, il y a formation de bleu de prusse *in situ*.

Dans la C. P., le plus grand nombre de pigmentations chromolipophiles donne des réactions de fer positives. Le pigment est donc l'hypochrome ferrugineux.

*Absorption des complexes argentiques.* La méthode de Laidlaw, destinée à la mise en évidence de la réticuline, apporte des renseignements intéressants sur le pigment chromolipophile. Cette technique se fonde sur l'argyrophilie, propriété qu'ont certains éléments de fixer les complexes argentiques (hydroxyde ou carbonate d'Ag ammoniacal) que l'on transforme ensuite en argent métallique par un réactif réducteur (formol ou révélateur photographique).

Au Laidlaw, les granulations chromo-lipophiles les plus fines conservent leur teinte jaune pâle : elles ne fixent pas l'argent. Lorsqu'elles atteignent un certain volume, elles apparaissent noires du fait de leur imprégnation argentique. Et lorsqu'elles se trouvent agglutinées en blocs volumineux, on les revoit brunâtres, l'imprégnation argentique n'étant plus que faible ou nulle.

Nous avons noté plus haut une évolution parallèle de leur teneur en fer. Les granulations chromo-lipophiles possèdent donc, à mi-chemin de leur évolution, un pouvoir maximum de fixation des métaux lourds. Le fer est fixé *in vivo*, ce métal étant normalement présent dans l'économie et particulièrement dans le foie. Par contre, l'argent étant l'un des rares éléments qui ne se rencontrent pas chez les êtres vivants, sa possibilité de fixation ne peut être démontrée qu'*in vitro*.

De ce fait, rapprochons les constatations de Mallory, confirmées par Policard, sur l'augmentation de la teneur du foie en cuivre de la cirrhose pigmentaire.

c) LA SCLÉROSE :

Dans la C. P., la sclérose, bien que certaine, est modérée ; les fibres principales sont épaissies, elles ont l'aspect de branches mortes. Le nombre des fibrilles est très augmenté, elles s'anastomosent en un lacis entourant de son feutrage les capillaires sinusoides. Les fibrilles réticulaires se continuent sans transition brusque par des fibrilles collagènes. Leur calibre augmente et leur teinte passe du noir au pourpre. (Avec la méthode de Laidlaw, la réticuline est colorée en noir et la collagène en pourpre).

*La sclérose collagène* : La sclérose hépatique des C. P. est identique à celle des autres cirrhoses. Les biopsies permettent d'observer les premiers stades ; il semble que la sclérose se constitue d'abord à la périphérie du globule au contact des espaces de Kiernan. C'est une cirrhose périportale au début, irradiant ensuite sous forme de bandes irrégulières ; on en arrive à l'aspect de la cirrhose annulaire. Progressant, le tissu fibreux pénètre à l'intérieur des pseudo-globules, donnant une sclérose intra-lobulaire.

LÉSIONS DE LA CELLULE HÉPATHIQUE :

Elles sont dominées par trois faits :

- a) surtout la tolérance des cellules hépatiques pour le pigment chromo-lipoïdique ;
- b) l'hyper-plasie compensatrice, qui est démontrée par la forme arrondie presque adénomateuse que prennent les territoires du parenchyme encerclés par la sclérose : Aspect pseudo-lobulaire ;
- c) la dégénérescence cellulaire, qui se traduit par les aspects classiques de l'hépatite : tuméfaction cellulaire, cytoplasme trouble ou granuleux, vacuolisation excessive. Le noyau longtemps indemne devient hyper-chromatique ou s'œdématise.

EN RESUME :

La C. P. entre dans le groupe des cirrhoses mésenchymateuses. Le parenchyme est généralement bien conservé ; la pigmentation est massive, due, comme nous l'avons vu, à un pigment jaune brun de nature ferrique (Hemosydérine, qui donne la réaction de Perls).

Le pigment se trouve aussi bien dans le tissu scléreux, dans les cellules de Kupffer que dans les cellules hépatiques, qui en sont complètement bourrées.

La ponction biopsie présente le grand avantage d'étudier l'évolution des lésions.

LA RATE :

L'examen histologique des coupes prélevées après autopsie pré-

sente un aspect de sclérose fibrillaire fine de toute la pulpe rouge, avec atrophie et déshabitation des cordons de Billrot. En général, on ne voit pas d'image pseudo-acyneuse de sclérose périsinusienne.

Ce qui semble caractéristique, c'est la sclérose considérable de la capsule de la zone sous-capsulaire des cloisons et des parois vasculaires. Surtout au niveau des vaisseaux de grand et moyen calibre, les fines artérioles pénicillées étant souvent indemnes. On ne voit pas de sclérose au niveau des corpuscules de Malpighi. Ce qui semble caractéristique et particulier à l'étude histologique du tissu splénique, comme nous l'avons observé (Dr Picard) sur les coupes prélevées chez le malade, c'est l'absence presque complète de grains pigmentaires dans les mailles de la pulpe, malgré la présence de ces nombreuses hématies.

Le pigment est même moins abondant qu'à l'état normal.

*Cette absence de pigment au sein de la pulpe splénique nous semble caractéristique d'autant plus qu'elle contraste :*

a) *dans la rate elle-même :* avec l'abondance des pigments dans la capsule, dans la zone sous-capsulaire et dans les cloisons fibreuses où l'on trouve de très nombreuses cellules conjonctives pigmentées ;

b) *dans tous les autres organes*, comme nous l'avons vu pour le foie et comme nous le verrons pour les autres organes par la suite, avec la pigmentation abondante et non élective.

#### LE MYOCARDE :

Ici, comme ailleurs, ce qui frappe, c'est la pigmentation. Comme le notent les auteurs lyonnais, elle doit être recherchée non seulement à l'aide d'une coloration courante à l'hématéine-éosine-safran, mais par des colorations au ferro-cyanure de potassium ; ainsi, la découverte des pigments est facile et les sidéroses discrètes ne passent pas inaperçues. Le pigment se fixe surtout à l'intérieur des fibres musculaires, et plus particulièrement au centre ; dans le fuseau sacro-plasmique périnucléaire, il existe donc une infiltration pigmentaire massive surtout ramassée autour des noyaux cellulaires. Dans de nombreux cas, la fibre musculaire conserve sa forme et sa disposition normales, recevant simplement dans l'infiltration pigmentaire une coloration qui en précise les contours. Dans d'autres cas, la zone sarcoplasmique infiltrée devient boursoufflée, volumineuse et refoule les myofibrilles qui, suivant la description de Bouchet, Froment et Levrat, deviennent applaties, repoussées à la périphérie de la fibre cardiaque, de sorte que celle-ci ne peut plus former qu'un sac pigmentaire entouré d'une bordure de fibrilles. Quelques fibres sont tellement bourrées de pigment qu'elles éclatent, et que la présence de pigment libre entre les fibres résulte sans doute de ce mécanisme. Outre cette forte infiltration pigmentaire sarcoplasmique, on peut noter de fines infiltrations pigmentaires diffuses périfibrillaires.

La fibre musculaire donne l'impression d'être le réceptacle primitif du pigment, mais dans le tissu myocardique intersticiel, il existe des dépôts pigmentaires importants, surtout au sein des cellules conjonctives macrophages sous forme d'amas volumineux.

En dehors de l'infiltration pigmentaire des éléments constitutants du cœur, deux faits importants sont à constituer : l'existence d'une sclérose inter-fasciculaire et l'état des myofibrines. Les myofibrines, souvent refoulées, aplaties, conservent leur striation, leur aspect normal ; cependant, elles sont détruites quand, sous l'effet de la surcharge pigmentaire, un véritable éclatement de la fibre musculaire se produit.

Dans certaines zones limitées, on voit une sclérose discrète avec œdème qui dissocie les fibres musculaires ; on note aussi des signes de régénération avec hypertrophie sytoplasmique et nucléaire ; il existe des noyaux à multiplication, quelques éléments périnucléaires d'aspect myoplastique.

Ces lésions intéressent uniquement les muscles cardiaques, elles ne se retrouvent ni sur l'endocarde ni sur l'épicarde. Elles ont, sur l'ensemble des muscles cardiaques, une répartition irrégulière tantôt très dense et tantôt plus discrète, sans systématisation régulière ; certaines zones peuvent même rester indemnes. Les divers auteurs ne rapportent jamais d'altération des coronaires ni de lésion ischémique du type de l'infarctus.

#### LES TESTICULES :

La plupart du temps, atrophie et fibrose totale de l'organe dans tous ses éléments ; l'albuginée est épaissie ; la disparition des cellules de la lignée intersticielle et des cellules de la lignée spermatique et du syncytium de Sertoli des tubes séminifères est la règle. Les tubes séminifères sont comblés par du tissu fibreux finement fibrillaire avec souvent en leur centre de petits groupes de cellules d'aspect histiocytaire bourrées de pigment.

#### LE PANCRÉAS :

L'examen des coupes de cet organe montre chez les malades atteints de C. P. généralement une imprégnation pigmentaire importante au niveau des fibres intersticielles et au niveau des fibres épithéliales. Les îlots de Langerhans sont généralement petits, entourés par une quantité accrue de tissus intersticiels contenant de nombreux histiocytes bourrés de pigments phéniques ; parfois même on peut trouver des pigments au sein des cellules propres des îlots de Langerhans. Le tissu pancréatique présente, en outre, une sclérose généralement plus intense que la sclérose hépatique, surtout périlobulaire et discrètement périlangerhanstienne.

#### LES GANGLIONS :

Les ganglions lymphatiques sont souvent remplis de pigments au point que dans les cas extrêmes il est impossible de reconnaître leur structure primitive. Quand la surcharge est moins marquée, on note que les granulations se disposent surtout à la périphérie des follicules.

#### LES REINS :

Les reins sont généralement respectés par l'invasion pigmentaire.

Quand l'infiltration est observée, elle est marquée dans les parties sécrétantes de certains canaux urinifères : tube contourné et auses de Henlé.

#### LA PEAU :

L'examen microscopique des téguments peut se faire sur des coupes prélevées après l'autopsie, mais il peut se faire aussi sur le vivant, par ponction biopsie de la peau.

La biopsie de la peau donne les arguments : diagnostic extrêmement important ; selon Althausen et Coll, l'étude microscopique de la peau montre une atrophie très importante de l'épiderme et des glandes sébacées ; il est difficile de mettre en évidence l'hémosidérine dans l'épiderme, mais le contenu en mélanine des cellules des couches basales est nettement augmenté. Cette augmentation de la mélanine est responsable de la pigmentation brune et l'aspect grisâtre ardoisé que l'on voit dans certaines zones du tégument est produit sans doute par une atrophie cutanée plus marquée permettant de mieux voir le pigment. L'hémosidérine est retrouvée en quantité généralement importante dans les cellules du chorion.

#### LES POUMONS :

La pigmentation pulmonaire est toujours négligeable et peu importante.

#### LES GLANDES ENDOCRINES :

Elles sont infiltrées de manière variable, mais constante. Nous avons déjà vu que les testicules étaient atrophiés et fortement pigmentés.

Au niveau des ovaires, cette affection étant rare chez la femme, il y a peu d'observations relatant l'examen histologique de coupes de cet organe ; cependant il semble, d'après les auteurs qui ont pu examiner que les granulations pigmentaires existent en quantité assez notable et envahissent de préférence les cellules sécrétantes les plus profondes.

En ce qui concerne l'hypophyse, les auteurs qui ont pu examiner des coupes de cet organe notent une pigmentation disséminée non élective et relativement peu importante.

Au niveau du corps thyroïde et des parathyroïdes, l'imprégnation pigmentaire n'est pas toujours observée ; ces organes sont souvent d'apparence normale, mais cependant la pigmentation peut exister et même être importante, imprégnant les différentes cellules de ces organes de façon non élective.

Les surrénales sont presque toujours infiltrées par les pigments ferriques plus ou moins abondamment, mais la pigmentation attaque aussi bien la zone corticale que la zone médullaire.

# Observations

---

## OBSERVATION I

M. H. L..., âgé de 36 ans (Service du Professeur Jean PIERI). - Entre dans le Service le 21 Juillet 1949, adressé par le Dr CECCALDI, avec le diagnostic de Cirrhose du foie.

Ce malade, qui exerce le métier de cuisinier, accuse depuis environ dix mois un amaigrissement progressif de 500 grammes par mois, des troubles digestifs d'allure générale de dyspepsie à l'égard des féculents, quelques épistaxies et surtout une asthénie très marquée. De plus, il faut noter l'apparition au niveau des membres inférieurs de plaques mélono-dermiques localisées.

Dans ses antécédents, on ne trouve rien qui puisse retenir l'attention, pas d'éthylisme. Parents décédés d'affection imprécisée, deux frères et deux sœurs en bonne santé. Cependant, bien que niant tout antécédent spécifique, il n'en signale pas moins qu'en 1941, à l'occasion d'un épisode fébrile, un examen sérologique fortuit aurait révélé un B. W. positif, négativé par un traitement ultérieur.

En 1948, il est hospitalisé dans le Service du Professeur POINSO, pour adénopathie axillaire droite, qui régresse spontanément. Mais en outre, au cours de son séjour, le malade signale qu'on a découvert chez lui des signes d'atteinte hépatique et qu'il est traité pendant deux mois pour cette affection (extrait de foie). Il existait, paraît-il, à cette époque une légère glycosurie.

A l'examen, on est d'emblée attiré par cette pigmentation brun-gris spécial, ardoisé prédominant aux parties découvertes : visage, mains, avant-bras, et aussi au niveau des organes génitaux et des membres inférieurs. Quant on l'interroge, le malade reconnaît que cette pigmentation est déjà ancienne, et il précise qu'elle aurait commencé, une quinzaine d'années auparavant, et s'est accentuée lentement.

Il faut noter que les muqueuses sont absolument indemnes de toute pigmentation.

Les signes généraux et fonctionnels sont les mêmes qu'autrefois : digestion lente, inappétence, asthénie considérable, une certaine dyspnée d'efforts l'accompagne. Il n'y a pas de fièvre.

Le malade mesure 1 m. 78 et pèse 63 kilogs. Pesait 68 kilogs il y a un an.

Le foie, considérablement augmenté de volume, déborde l'ombilic de deux centimètres, de consistance dure et de contours réguliers totalement indolores. L'hépatomégalie provoque une voussure marquée des derniers espaces intercostaux et de l'hypocondre droit. La rate est augmentée de volume, largement percevable et palpable. Il n'y a ni œdème ni ascite, ni ictère.

L'examen du système endocrinien révèle des troubles importants. Du côté génital : la verge est de dimension réduite, testicules nettement atrophiés, et leur sensibilité est pratiquement abolie.

**Ponction-biopsie du foie :**

Deux lésions dominent sur le fragment prélevé : d'une part, une surcharge pigmentaire ; d'autre part, une cirrhose.

Il existe des travées de sclérose dense peu riche en fibroblastes, qui paraissent avoir une topographie portale. On y trouve quelques aspects de néo-canalicules biliaires par différenciation cellulaire du parenchyme noble. Elles réalisent des anneaux, dont certains de petit taille enserrant des cellules hépatiques en voie de disparition par envahissement scléreux. On y constate, en outre, des dépôts pigmentaires importants. Ceux-ci sont formés de grains assez fins dans leur ensemble, disséminés, sans topographie bien précise.

Au niveau du tissu hépatique lui-même, la même surcharge pigmentaire se retrouve. Elle occupe aussi bien des cellules nobles que les cellules de Küppfer. On constate tous les intermédiaires entre la surcharge simple et la disparition de la cellule envahie et en voie de nécrose au contact du pigment. Mais il n'existe pas, par ailleurs, de lésion surajoutée, pas de dégénérescence graisseuse en particulier.

**EN CONCLUSION :** L'aspect histologique est celui d'une lésion-type **CIRRHOSE PIGMENTAIRE**.

**EN RESUME :**

**Syndrome hépatique :**

- hépatomégalie considérable sans signes d'insuffisance hépatique ;
- pigmentation cutanée,
- lésions biopsiques de cirrhose pigmentaire.

**Syndrome cardiaque :**

- gros cœur radiologique !
- troubles nets de l'E. C. G.

**Syndrome d'insuffisance poly-glandulaire :**

- Insuffisance génitale ;
- petits signes d'acromégalie avec selle turcique radiologiquement petite ;
- asthénie, frilosité.

Traité par des extraits glandulaires orchitique, surrénalien et surtout hépatique, le malade se déclare très amélioré et désireux de reprendre son travail ; il quitte le Service le 20 Septembre.

Un mois après, il nous revient, n'ayant suivi aucun traitement et très aggravé.

De fait, de nouveaux et graves incidents sont survenus :

- œdème considérable et permanent des membres inférieurs,
- bouffissure matinale de la face et des paupières,
- dyspnée d'effort au point que le malade ne peut monter plus de quinze marches d'escalier, survenant également la nuit par accès à type d'asthme cardiaque, réveillant le malade vers 3 heures et se prolongeant un quart d'heure ;
- céphalée matinale,
- constipation.

L'impuissance sexuelle est totale depuis quatre ans.

La pigmentation au niveau des organes génitaux externes semble plus marquée que dans n'importe quelle autre partie du corps.

La pilosité a régressé sur toutes les parties du corps : aisselles, pubis où elle est quasi inexistante, à la face, où le visage est glabre. De plus, la maigreur de la tête, du thorax et des membres supérieurs contraste avec un certain degré d'adiposité « gynoïde » du train postérieur et des jambes.

Une frilosité marquée, une peau sèche et squameuse, une courbe thermique constamment au-dessous de 37°, la chute de toutes les dents sans qu'il y eût carie, entre 18 et 25 ans, nous avaient orienté vers une insuffisance du fonctionnement thyroïdien malgré un M. B. à 16 %.

L'asthénie considérable du malade fut rapidement améliorée par l'extrait cortico-surrénal. T. A. = 12/7.

Enfin, le malade a une certaine acromégalie : les mains sont larges et, aux pieds, la pointure est au-dessus des chiffres moyens : 45. Nous mettons ces derniers signes d'autant plus volontiers sur le compte d'une atteinte de l'hypophyse qu'une radiographie crânienne nous révèle une selle turcique fermée sur une glande de taille réduite.

Autres appareils : Cœur : bruits bien frappés avec quelques extrasystoles. - E. C. G. : pas d'altérations du rythme. Fréquences : P. G. = 16/100° P2 et P3 inversés, crochetage de la branche ascendant du complexe ventriculaire en D2 et D3 sans élargissement. Allongement de QT = 38/100°. Aplatissement et quelquefois inversion de T2-T3. Il y a donc des signes, sinon cliniques, du moins électrocardiographiques certains annonçant déjà l'atteinte cardiaque ultérieure et confirmés par un gros cœur radiologique.

Système nerveux : Réflexes ostéo-tendineux diminués dans l'ensemble, pas de troubles sensitifs. Intellect normal. Le malade répond de façon très pertinente à toutes les questions et ne se révèle nullement atteint de quelque infériorité psychique.

#### Examens de laboratoire :

|                                              |       |
|----------------------------------------------|-------|
| — Azotémie .....                             | 0,47  |
| — Glycémie .....                             | 1,20  |
| — Cholestérolémie .....                      | 1,50  |
| — Sucre urinaire .....                       | 0     |
| — Albumine .....                             | 0,15  |
| — Urée .....                                 | 13,25 |
| — Présence de mélanine dans les urines.      |       |
| — B. W. négatif avant et après réactivation. |       |

#### Hématologie :

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| — G. R. ....                                              | 4.200.000 |
| — G. B. ....                                              | 4.900     |
| — Neutros .....                                           | 41        |
| — Eosinos .....                                           | 1         |
| — Lymphos .....                                           | 53        |
| — Monocytes .....                                         | 5         |
| — Temps de coagulation : 7'                               |           |
| — Temps de saignement : 3'30                              |           |
| — Lacet négatif                                           |           |
| — Résistance globulaire : hématies déplasmatisées : 3 à 4 |           |
| sang total : 4,5 à 3.                                     |           |

A l'examen, nous constatons d'abord que le malade est passé de 63 à 72 kilos et il passera à 76 kgs cinq jours après. Ce n'est plus le même homme que nous avons devant nous : parlant peu, répondant de mauvaise grâce aux questions, sautes d'humeur, accès de dépression suivis de crises de larmes. Sans avoir gagné en étendue, la pigmentation s'est encore accentuée, les conjonctives ont pris une teinte ictérique.

Du côté foie, on constate une certaine augmentation de volume par rapport à l'état antérieur. La palpation est devenue douloureuse et un reflux hépato-jugulaire traduit la participation du cœur à cette hépatomégalie de gros volume, tandis que la rate reste inchangée.

C'est surtout du côté cardiaque que les signes ont fâcheusement évolué vers une aggravation rapide : tachy-arythmie, assourdissement des bruits et surtout œdème très important des membres inférieurs remontant à la face interne des cuisses.

T. A. : 9 1/2 - 6.

Tension veineuse : 39, avec retentissement cervico-brachial à 59, abdomino-brachial à 60.

L'examen radioscopique montre une énorme augmentation de volume de l'aire cardiaque, mais les battements sont visibles et l'image n'est pas la classique figure de l'épanchement péricardique.

Du côté pulmonaire, matité des deux bases jusqu'à la pointe de l'omoplate avec diminution des vibrations et silence des bases sans râles surajoutés. A l'écran : transparence pulmonaire globalement diminuée, hiles chargés, sinus costo-diaphragmatiques comblés avec opacité diffuse en voile remontant légèrement vers la paroi axillaire.

Azotémie : 0,55.

Urine : 250 et 500 cc.

Persistence de l'albumine : présence de mélanine dans les urines.

En somme : Syndrome endocrino-hépatique inchangé, associé à un syndrome d'insuffisance circulatoire définitivement installé d'allure grave, inquiétante et rebelle.

Et, de fait, une asystolie s'installe, de caractère irréductible, son allure rebelle s'expliquant après coup par la péricardite symphysée que nous devons trouver à l'autopsie.

En effet, après une amélioration transitoire, due sans doute au repos au lit et malgré saignées, ouabaine, digitaline, inophylène, novocaïne I. V., extrait cortico-surrénal et extrait thyroïdien, l'état du malade s'aggrave et la mort survient dans la nuit du 1<sup>er</sup> Octobre.

L'autopsie nous permet les constatations suivantes :

A l'ouverture, environ 7 litres de liquide d'ascite citrin. Liquide plevre, plus important à droite, environ 500 grammes.

Le cœur présente une péricardite adhésive complète. Il faut disséquer le péricarde qui est complètement symphysé. Oreillette droite nettement dilatée. Ventricule droit également augmenté de volume, légèrement hypertrophié. Les valvules ne sont pas scléreuses. Il existe cependant une insuffisance tricuspидienne fonctionnelle. Artère pulmonaire normale. Oreillette gauche dilatée avec des caillots cruoriques post-mortem. Ventricule gauche très hypertrophié. Valvule mitrale indurée avec quelques petits nodules crétacés. Les valvules aortiques sont normales. Rien à l'embouchure des coronaires et l'aorte est normale. Il mesure 27 cm. de hauteur pour 23 cm. pour le lobe gauche.

La vésicule biliaire est énorme, sa paroi est dure, elle contient une bile noire, épaisse et quelques petits calculins. Le foie est dur au palper, d'aspect granité. Le lobe droit est beaucoup plus volumineux que le gauche, celui-ci s'appuyant sur le rebord costal gauche présente une déformation en véritable aileron. La largeur totale du foie est de 29 cm. A la coupe, sa partie périphérique est de teinte rouge vineux, la partie interne étant plus sombre.

Rate 800 grs, longueur 19 cms, largeur 12 cms, épaisseur 10 cms. Très adhérente à la capsule avec taches de stéarrhée à la face externe surtout. Le reste est d'aspect granité avec des macules hémorragiques punctiformes. La pulpe est de consistance normale.

Reins un peu gros présentant quelques petites formations hystiques un bassinnet un peu dilaté. Couche corticale réduite mais, dans l'ensemble, paraissant de consistance normale. Surrénales normales.

Testicule petit.

Thyroïde d'aspect normal.

**Examen histologique** (professeur PICARD).

**Foie** : Lésions banales de cirrhose pigmentaire à un stade avancé. Sclérose annulaire très prononcée, avec nombreuses trabécules épithéliales isolées en pleine masse fibreuse, remaniement complet de parenchyme effaçant toute topographie lobulaire. Pigment brun-jaune très abondant dans toute l'étendue du parenchyme, aussi bien dans les cellule épithéliales que dans les cellules de Küppfer, ainsi que dans des histocytes du tissu conjonctif.

**Rate :** Sclérose fibrillaire fine de toute la pulpe rouge, avec atrophie et déshabitation des cordons de Billroth, certains sinus sont béants, la plupart au contraire, réduits à des fentes dont l'endotélium est aplati ; pas d'images annulaires « pseudo-acineuses » de sclérose péri-sinusienne. En outre, fibrose considérable de la capsule, de la zone sous-capsulaire et des cloisons ainsi que des parois vasculaires dans les vaisseaux de gros et de moyen calibre ; les fines artérioles pénicillées sont souvent respectées. Pas de sclérose des corpuscules de Malpighi. A noter que, malgré la présence d'assez nombreuses hématies dans les mailles de la pulpe, celle-ci est à peu près complètement dépourvue de grains pigmentaires ; le pigment est même moins abondant qu'à l'état normal. Par contre, de nombreuses cellules conjonctives pigmentées dans les cloisons fibreuses.

**Myocarde :** Surcharge pigmentaire du sarcoplasme axial de la plupart des fibres musculaires ; toutefois, il ne paraît pas y avoir de lésions dégénératives importantes. Dans des zones assez limitées, on voit une sclérose discrète avec œdème, qui dissocie les fibres musculaires ; quelques-uns sont fragmentés, et on note des signes de régénération ; hypertrophie cytoplasmique et nucléaire, multiplication des noyaux, quelques éléments pluri-nucléés d'aspect myoblastique ; dans ces zones existent de nombreux histiocytes pigmentés.

**Testicules :** Atrophie et fibrose totales de l'organe, dans tous ses éléments : épaissement de l'albuginée, disparition des cellules intersticielles, disparition des cellules de lignée spermatique et du syncytium de Sertoli des tubes séminifères : ceux-ci sont comblés par un tissu fibreux finement fibrillaire, avec souvent en leur centre de petits groupes de cellules d'aspect histiocytaires, bourrées de pigments.

## OBSERVATION II

M. J..., 43 ans, mécanicien (Service du Pr Jean PIERI). - Le malade entre dans le Service de M. PIERI le 5 Décembre 1950, adressé par le Docteur VIDAL.

Histoire de la maladie depuis 6 mois : douleurs sous-costales bi-latérales et œdème des membres inférieurs ; ictère à densité variable depuis 6 mois ; foie douloureux depuis 20 ans ; a été réformé au service militaire il y a vingt ans pour splénomégalie. Antécédents personnels : insuffisance hépatique. Ethylisme (1 à 2 litres de vin par jour, 6 à 10 apéritifs).

Antécédents familiaux : Parents et frères et sœurs : R. A. S. - Femme en bonne santé, hystérectomisée, pas d'enfants.

Examen à l'entrée dans le Service :

On est frappé d'emblée par la pigmentation bronzée que présente le malade sur tout le corps ; cependant, cette pigmentation est plus marquée au niveau des mains et de la figure ; les muqueuses sont indemnes ; on note de la cyanose au niveau des lèvres et des ongles.

Sub-ictère des conjonctives assez important.

L'appareil cardio-vasculaire T. A. 12,5/7 - pouls : 60 - cœur : bruits normaux.

Appareil respiratoire : R. A. S.

Appareil digestif : Abdomen adipeux pigmenté - pas d'ascite ni de circulation veineuse collatérale.

A la palpation : souplesse générale — on réveille seulement une douleur dans les deux hypocondres.

Foie : douloureux, gros, déborde de deux travers de doigt, ferme, régulier, il mesure 20 cms sur la ligne mamelonnaire.

Rate : palpable et percutable sur une hauteur de 6 cms sur la ligne axillaire. Elle n'est pas douloureuse.

Des ganglions : aucune adénopathie.

Système nerveux : R. A. S.

# EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Radioscopie pulmonaire : Surélévation de l'hémi-diaphragme droit, épaississement de la trame broncho-vasculaire et augmentation de l'aire cardio-aortique; l'hypertrophie semble dominer au niveau des cavités droites, pas de liquide dans la plèvre.

Ponction biopsie du foie: les fragments examinés sont très restreints, sans travées conjonctives périportales visibles à leur niveau. Ils intéressent uniquement des cellules hépatiques, certaines étant le siège d'une surcharge pigmentaire importante beaucoup plus nette sur les cellules hépatiques que sur les cellules de Küppfer.

Cette image représente donc une surcharge pigmentaire sans cirrhose visible, l'exiguité du fragment ne permet pas cependant d'exclure cette hypothèse.

L'identification du pigment par la réaction de Perls montre bien que nous sommes en présence d'un pigment ferrique.

## Examen d'urine des 24 heures (quantité 1 litre 200) :

- albumine :néant.
- sucre : néant.
- absence de sels et pigments biliaires.
- urée : 10 grs.
- chlorure.

## Examen de sang :

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| — globules rouges .....                               | 3.780.000 |
| — globules blancs .....                               | 5.200     |
| — polynucléaires neutrophiles .....                   | 71        |
| — polynucléaires éosinophiles .....                   | 4         |
| — polynucléaires basophiles .....                     | 0         |
| — monocytes .....                                     | 2         |
| — lymphocytes .....                                   | 22        |
| — formes de transition .....                          | 1         |
| — cholestérol total .....                             | 1,55      |
| — urée .....                                          | 0,58      |
| — glucose .....                                       | 1,05      |
| — résistance globulaire :                             |           |
| — hématies déplasmatisées .....                       | 4 à 2,5   |
| — sang total .....                                    | 4 à 3     |
| — Hémoglobine .....                                   | 70        |
| — B. W. - Bauer Hecht et Kahn - Meinicke : négatives. |           |
| — Test de Mac Lagan : 58.                             |           |
| — Fer sérique : 200 gammas.                           |           |
| — Soufre oxydé : 10 centigrammes.                     |           |
| — Soufre total : 15 centigrammes.                     |           |

## Galactosurie provoquée :

- 1<sup>re</sup> heure : 5,07 grs
- 3<sup>e</sup> heure : 5,04 grs
- 5<sup>e</sup> heure : traces.

## OBSERVATION III

D. P..., maçon, 56 ans (Service du Pr Jean PIERI). - Entré dans le Service de M. PIERI le 13-6-50. Malade adressé par le Dr BLANCHARD pour hépatomégalie.

Depuis environ deux ans, asthénie, amaigrissement, mauvais état général, troubles digestifs, anorexie, pas de vomissements, ni diarrhée, ni constipation. Ces derniers mois: amaigrissement de 6 kgs en deux mois. Impuissance génitale depuis deux ans. Il y a un mois, apparition progressive d'une ascite qui est actuellement importante.

Antécédents personnels : paludisme en 1917, avec volumineuse pléno-mégalie. Chancre mou en 1917. Pneumonie en 1933. Depuis 1943, insuffisance hépatique, avec hépathomégalie.

Antécédents familiaux : R. A. S.

#### EXAMEN CLINIQUE :

Signes généraux : amaigrissement (asthénie, température normale. Signes fonctionnels : troubles digestifs, inappétance, ni diarrhée, ni constipation, ni vomissements ; digestion pénible, douleurs post-pradiales à type de pesanteur, douleurs dans la fosse iliaque droite.

Signes physiques : pigmentation, coloration brun avec des reflets grisâtres métalliques au niveau de tous les téguments, mais surtout marqués au niveau des parties découvertes, membres supérieurs, visage, et des organes génitaux. Le malade ne peut préciser la date d'apparition de sa pigmentation, qui semble très ancienne. Faciès : visage émacié avec pommettes variqueuses et conjonctive ictérique ; bouche : le malade a perdu toutes ses dents ces dernières années ; la langue est dépouillée. Thorax : R.A.S. Auscultation des poumons : R.A.S.

Abdomen : très distendu, très volumineux ; ventre de batracien ; circulation collatérale portocave ; présence d'ascite en quantité moyenne.

Foie : Hépatomégalie considérable ; le foie est très dur, irrégulier, bosselé, non douloureux, signes du glaçon très nets ; augmentation de volume considérable ; en position allongée, le foie descend jusqu'au pli de l'aîne ; limite supérieure du foie dans le sixième espace intercostal au niveau de la ligne mamelonnaire ; dimensions : sur la ligne axillaire antérieure : 25 cms ; sur la ligne médiane : 15 cms.

Rate : difficilement palpable, percutable sur une hauteur de 5 cms sur la ligne axillaire.

Ganglions : pas d'adénopathie.

Cœur et vaisseaux : les bruits du cœur sont normaux. T.A. 12/6.

Système nerveux : R.A.S.

Membres inférieurs : pas d'œdème, R.A.S.

Glandes endocrines : syndromes androgéno-testiculaires : testicules petits et mous, verge réduite, silence génital absolu. Caractères sexuels secondaires : pillosité axillaire et pubienne en voie de disparition, raréfaction de la barbe ; pas de signes d'hypothyroïdie et pas d'autres signes d'insuffisance surrénale (pas de signes de la queue du sourcil).

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Radioscopie du thorax : image de sclérose pulmonaire banale bilatérale. Dôme diaphragmatique très surélevé surtout à droite. Cœur normal.

Ponction biopsie du foie : le fragment prélevé paraît devoir confirmer l'hypothèse d'une cirrhose pigmentaire. On retrouve, en effet, des images assez évocatrices : des travées de sclérose plus accentuée qu'à l'état normal et des dépôts pigmentaires soit intersticiels au sein de la sclérose, soit au niveau même des cellules hépatiques. La réaction de Perls est positive, confirmant la nature ferrique du pigment.

#### Examen d'urine des 24 heures (quantité 1 lit. 300) :

- albumine : traces.
- sucre : traces.
- urobiline ; pigment et sels biliaires : 0.
- urée : 7,50.
- chlorure.

#### Examen de sang :

- |                                     |           |
|-------------------------------------|-----------|
| — globules rouges .....             | 3.890.000 |
| — globules blancs .....             | 9.400     |
| — Polynucléaires neutrophiles ..... | 77        |
| — Polynucléaires éosinophiles ..... | 1         |
| — monocytes .....                   | 3         |
| — lymphocytes .....                 | 18        |

- formes de transition : 1.
- résistance globulaire : H. D.
- urée : 0,59.
- glucose : 1,75 gramme.
- soufre oxydé : 11 milligrammes
- soufre total : 22 milligrammes

#### EVOLUTION :

Le malade se cachextise rapidement et meurt le 21 août 1950.

A l'autopsie : Examen macroscopique : A l'ouverture du thorax et de l'abdomen, pas d'épanchement pleural, mais 7 litres d'une ascite jaune paille. Le foie est volumineux, la coloration brun jaunâtre, il pèse 4 kgs. Les voies biliaires sont normales. Le pancréas, de coloration normale, n'est ni dur, ni adhérent. La rate est grosse, pèse 350 grs, elle est brun violacé, entourée d'une coque épaisse, adhérent aux organes voisins. Les reins sont normaux et pèsent 150 grs chacun. Les poumons ne présentent rien de particulier. Le cœur ne présente apparemment rien d'anormal. Les testicules sont petits, atrophies (7 grs) très mous, bruns à la tranche de section.

**Examen microscopique :** Histologiquement, presque tous les organes présentent une surcharge de pigment ferrugineux, mais en proportion variable. Dans le foie : sclérose en bandes épaisses, granulation pigmentaire présentant les réactions chimiques caractéristiques des sels de fer et infiltrant les cellules hépatiques et un tissu conjonctif.

La rate : Le tissu splénique présente un aspect de sclérose fibrillaire de toute la pulpe rouge avec atrophie et déshabitation des cordons de Bilroth. La sclérose est surtout marquée au niveau de la capsule, de la zone sous-capsulaire, des cloisons et des parois vasculaires ; on ne voit pas de sclérose au niveau des corpuscules de Malpigi. Il faut noter l'absence presque complète de grains pigmentaires dans les mailles de la pulpe malgré la présence de nombreuses hématies.

Dans le pancréas : On note la présence de pigment abondant.

Les reins ne présentent pas de surcharge pigmentaire, et leur aspect histologique est normal.

Les surrénales présentent des segments ferrugineux, surtout au niveau de la corticale.

Les testicules, atrophies et fibrosés dans tous leurs éléments, présentent une albuginée épaissie, les tubes séminifères sont comblés par du tissu fibreux, et on trouve un peu partout des dépôts de pigment ferrique.

Myocarde : L'examen histologique montre un aspect pratiquement normal, avec cependant çà et là une infiltration très discrète de pigment ferrique.

Nous n'avons pu faire examiner les coupes des autres organes.

#### CONCLUSION :

Cette observation nous montre chez ce malade, qui était suivi en ville pour hépatomégalie d'étiologie indéterminée, la confirmation du diagnostic de cirrhose pigmentaire grâce à la ponction biopsie du foie. Les caractéristiques du tableau clinique sont une pigmentation très ancienne, des signes endocriniens du type androgénotesticulaires d'apparition relativement récente (2 ans), une cirrhose hypertrophique apparue il y a plusieurs années, la présence au stade final d'ascite, l'apparition dans les derniers mois d'une hyperglycémie relativement peu importante (1,75 gr.) et l'absence de signes cardiaques.

#### OBSERVATION IV

B. P..., soudeur électricien, 42 ans. (Observation due à l'obligeance du Pr POINSO).

Le malade entre dans le service de M. POINSO le 8 septembre 1950, et il y décède le 2 avril 1951.

Malade adressé par le Dr ROUYER pour maladie bronzée d'Addison. Le début remonterait à juillet 1950, le malade ayant subi une intervention chirurgicale (appendisectomie). On découvre à cette époque une pigmentation au niveau des parties du corps exposées au soleil (visage et avant-bras). En même temps, asthénie très marquée. Au bout d'un kilomètre de marche, le malade ne peut absolument plus faire un pas; le moindre effort le fatigue. Il présente en outre, fréquemment, des états lipothimiques. Pas de dyspnée. Au point de vue digestif: inappétence nette, avec parfois vomissement, mais selles régulières, jamais de constipation ni diarrhée. Depuis quelques mois, impuissance sexuelle complète.

**Antécédents:**

a) **Personnels:** Ethylisme assez marqué (par jour, un litre de vin, quatre apéritifs, quatre verres de rhum). Pas de maladie coloniale. Rhumatismes chroniques, accident du genou droit (opération en juillet 1950). R. A. S. par ailleurs;

b) **Familiaux:** Père décédé d'ictus il y a quatre ans; mère décédée de ciardo-pathye. Deux frères en bonne santé. Célibataire.

**EXAMEN:**

D'emblé, on est frappé par: la coloration bronzée de la face du cou, des membres supérieurs. La pigmentation existe aussi au niveau de la verge, elle est moins marquée au niveau des jambes et des pieds. Elle n'existe pas au niveau des muqueuses, pas de subictère. Pilosité abdominale de type féminin; pas de poils axillaires ni presterno (mais le malade n'en aurait jamais eu). Barbe incomplète, disparition des poils de la région périnéale.

**Appareil digestif:** Langue saburale, dentition médiocre, abdomen souple et dépressible, pas d'ascite.

**Foie:** Augmenté de volume, dur, mais non douloureux, mensuration:

|                               |        |
|-------------------------------|--------|
| — Ligne mamelonnaire .....    | 17 cm. |
| » axillaire antérieure .....  | 14 »   |
| » axillaire postérieure ..... | 8 »    |
| » médiane .....               | 14 »   |

Rate palpable et percutable, mensuration par percussion, palpation et scopie combinées. Diamètre transversal 10,5, vertical 7.

**Appareil cardio-vasculaire:** Auscultation R. A. S.

**Scopie:** Pas de modification de la silhouette cardiaque, cœur plutôt couché, barytage de l'œsophage, R. A. S.

E. C. G.: Pas d'altération des complexes, rythmes sinusals. T.A. 14/9.

**Appareil respiratoire:** Percussion normale; auscultation: quelques râles ronflants à gauche. R.A.S. à la scopie.

**Système nerveux:** Position gynécologique bien tenue. Epreuve du talon au genou bien faite à droite, impossible à gauche (accident) Réflexes normaux et égaux des deux côtés, sensibilité normale.

En RESUME: A la suite du premier examen, et sans les résultats de laboratoire et sans ponction biopsie du foie, le diagnostic initial de maladie d'Addison, pour lequel le malade avait été adressé, paraît irrecevable. Si la mélanodermie et l'asthénie sont communes à l'Addison et à la C.P., on ne trouve ici ni antécédents bacillaires, ni crises solaires, ni surtout hypotension, d'ailleurs le diagnostic d'Addison ne rendrait pas compte de l'hépatosplénomégalie. Il paraît vraisemblable qu'il s'agisse d'une cirrhose pigmentaire.

En effet, les examens suivants pratiqués ultérieurement en font foi.

**Ponction biopsie du foie:** Signes caractéristiques de C.P., travées de sclérose annulaire dense contenant des cellules hépatiques différenciées et des dépôts pigmentaires en motte. On retrouve des dépôts pigmentaires; au niveau des travées cellulaires les parenchymes hépatiques demeurent peu lésés. On note toutefois, en un point, des signes de surcharge graisseuse discrète.

**Examen de laboratoire :** Azotémie, 0,30 ; glycémie, 1 gr. ; collésterolémie, 1 gr. 65 ; chlorémie : cl. globulaire 1,60, cl. plasmatique 3,40.

Cl. globulaire

Rapport 0,47 =  $\frac{\text{Cl. globulaire}}{\text{Cl. plasmatique}}$

Cl. plasmatique

**Galactosurie provoquée :**

— de 8 à 10 heures : 0 lit. 130, galactose, 11,95 p. 1.000.

— de 10 à 12 heures : 0 lit. 200, » néant.

— de 12 à 18 heures : 0 lit. 250, » »

— de 18 à 8 heures : 0 lit. 400, » »

**Formules et numération sanguines :** G. R. 3.800.000 ; R. A. S. pour la formule Blanche.

Vitesse de sédimentation : première heure, 8 ; deuxième heure, 20.

Indice de Katz : 9.

Bordet - Wassermann : Négatif.

Examen des crachats : Recherche de B.K., négative.

Liquide gastrique : Recherche de B.K., négative.

Texte de Mac Lagan : Très positive, 65 unités.

Au cours du séjour du malade à l'hôpital, la mensuration du foie montre une augmentation progressive. En outre, un examen radiographique pulmonaire montre un aspect de milliaire.

Le malade décède le 5 avril 1951.

**Autopsie (Dr RODON) :**

**A l'éviscération**, le poumon surtout est adhérent. La plèvre est épaissie et gélatineuse. On est frappé par la teinte ardoisée de la masse intestinale.

**Examen des pièces. — Foie** pesant 2 kilogs, surface chagrinée dure. A la coupe, aspect sensiblement normal.

**Rate :** Pesant 800 gr., très augmentée de volume, section aspect normal.

**Poumon. —** A la coupe, parsemé de points noirs, tranchant mal sur le parenchyme pulmonaire, qui est d'une teinte très sombre.

**Cœur :** Petit, aspect normal ; valvules intactes, coloration gris brun de tout le myocarde.

**Reins :** Normaux, fortement pigmentés.

**Surrénales :** R. A. S.

**Pancréas :** Existence, à côté d'un tissu d'aspect normal, de tissu brun rouge, envahissant les deux tiers de la glande.

**Testicules :** Atrophiés.

**Cerveau :** R. A. S.

Nous n'avons pu faire faire d'examen histologique.

**EN CONCLUSION :** Cette observation nous montre l'intérêt de la ponction biopsie du foie, qui a permis de porter le diagnostic de Cirrhose Pigmentaire chez un malade qui avait été adressé pour maladie d'Addison, diagnostic initialement posé à cause de la pigmentation et de l'asthénie ; les faits particuliers à retenir sont : l'absence d'hyperglycémie et les signes d'insuffisance génitale très marquée.

## OBSERVATION V

P. V..., mécanicien, 45 ans (observation du Service du Pr PIERI Jean).

Le malade entre dans le Service de M. PIERI le 5 Janvier 1952. -

**Antécédents du malade :** Blennorrhagie à 24 ans. Pas d'antécédent. - Ethylique. - R. A. S. par ailleurs.

**Antécédents familiaux :** R. A. S.

**Histoire de la maladie :** Les premiers troubles ressentis par le malade remontent à février 1950 et sont marqués par : de l'amaigrissement, de la polyphagie, de la polydipsie. Depuis 2 ou 3 ans le malade avait remarqué l'apparition progressive d'une pigmentation brune au niveau du visage et

des parties découvertes, sans y prêter cependant grand intérêt. Par ailleurs, depuis environ un an, le malade est complètement impuissant.

Un médecin, consulté en ville quelques mois auparavant, constate un gros foie et une glycémie à 1 gr. 80, et soumet le malade à un traitement par l'insuline. Une amélioration sensible se produit, cependant, au bout de trois mois, le malade recommence à maigrir et est admis à l'hôpital.

**Examen à l'entrée dans le service :**

**Signes généraux :** Asthénie marquée ; amaigrissement (8 kgs en trois mois) ; température normale.

**Signes fonctionnels :** Troubles digestifs, douleurs dans l'hypocondre, dyspepsie, alternative de diarrhée et de constipation.

#### SIGNES PHYSIQUES :

**La pigmentation :** Le visage, le cou, les mains et les avant-bras présentent une coloration bistrée très marquée, qui est beaucoup moins intense sur les autres parties du corps et laisse indemne les muqueuses.

**Faciès pigmenté ; subictère et conjonctive.**

**Thorax :** R.A.S. ni à l'inspection, ni à la palpation, ni à la percussion, ni à l'auscultation.

**Abdomen :** L'abdomen est ballonné, mais on ne note ni ascite, ni circulation veineuse collatérale.

**Foie :** Le foie est gros, ferme et régulier, légèrement douloureux ; il mesure 21 cm. sur la ligne mamelonnaire.

**Rate :** La rate n'est ni palpable, ni percutable.

**Ganglions :**

**Cœur et vaisseaux :** T.A. 13/8 au vaquez. Le cœur est régulier à 71, les bruits sont normaux.

**Le système nerveux :** Est cliniquement normal.

**Appareil génital :** Les testicules sont anormalement petits et mous ; ils ont cependant conservé leur sensibilité. La verge est petite. L'interrogatoire nous révèle que tout désir sexuel a disparu depuis deux ans.

**Les seins :** Sont légèrement augmentés de volume.

La diurèse est à 2 lit. 5 par 24 heures, avec poli-urine nocturne, les urines sont claires. La prostate n'est pas augmentée de volume. Les reins ne sont pas perceptibles.

#### EXAMEN COMPLEMENTAIRE :

**Radioscopie thoracique :** Poumon R.A.S. ; cœur augmenté de volume.

A l'E.C.G., pratiqué le 3 mars 1952, montre, bien qu'il n'y ait absolument aucun signe clinique de fléchissement du myocarde, des anomalies notoires. Le rythme sinusal est régulier à 77, l'espace P.R. est de 0'' 26, dont allongé. Les ondes auriculaires, abolies en D1, sont normales en D2 et D3. L'onde T est diphasique en D2, abolie en D1 et D3. Il y a donc des modifications du myocarde caractérisées par un allongement de l'espace P.R. et une modification de l'onde T.

**La ponction-biopsie du foie :** Petit fragment de parenchyme dans lequel les cellules hépatiques et par place, les cellules de Kupffer sont remplies d'un pigment brun verdâtre ; la réaction de Perls est très positive. On note, en outre, un aspect de cirrhose confirmant le diagnostic de C.P.

**Examen des urines des 24 heures :** Quantité : 2.000 cc. ; albumine : 0 ; sucre : 70 gr. ; corps cétonique : 0 ; urobiline, pigments biliaires + urée : 18 gr.

**Examen du sang :** Globules rouges : 3.200.000 ; globules blancs : 9.500 ; polynucléaire : 72 ; grand mono-nucléaire : 7 ; moyen mono-nucléaire : 6 ; petit mono-nucléaire : 15 ; éosinophiles : 1 ; hémoglobine : 72 ; urée : 0,75 ; glucose : 1,80. B.W. négatif, Hanger +++ ; cholestérolémie : 1 gr. pour 1.000.

#### EVOLUTION :

Malgré un traitement à base d'insuline et de testostérone, on ne note aucune amélioration, la glycémie atteint 3 grammes et l'amaigrissement devient de plus en plus impressionnant ; au bout de trois mois, l'insuf-

finance cardiaque se manifeste cliniquement, et le malade meurt en juillet 1952.

**CONCLUSION :** Chez ce malade, qui présentait une cirrhose pigmentaire avec les signes de trillade classique et des signes cardiaques et endocriniens, l'évolution semble avoir été particulièrement rapide, puisque, si l'on en croit ses dires, les premiers signes (pigmentation et impuissance) remontent seulement à 4 ans.

**Autopsie :** A l'ouverture du thorax, ni épanchement de pleuraux, ni épanchement péritonéal.

**Examen macroscopique :** Le foie est adhérent à la coupole diaphragmatique droite et libre dans le reste de son étendue. Il est gros, pèse 2.985 gr. Sa coloration est jaune roux. A la coupe : le foie est dur, parsemé de petits nodules lenticulaires.

Les voies biliaires : Sont en apparence normales. Le pancréas, de coloration normale, n'est ni dur, ni adhérent. La rate est d'un volume normal et pèse 200 gr. Elle est violacée et entourée d'une coque épaisse. Les reins pèsent 165 gr. et paraissent normaux. Les poumons sont macroscopiquement normaux. Le cœur pèse 560 gr., mou, ses cavités sont dilatées, les parois épaisses, la couleur est normale. Les testicules sont petits, fibrosés, bruns à la tranche de section.

**Examen microscopique :** Les coupes faites sur différents organes montrent une surcharge en pigments ferriques, mais de façon variable.

**Au niveau du foie :** Granulation pigmentaire en dépôts importants, tant dans les cellules hépatiques que dans le tissu conjonctif. La réaction de Perls est positive. On note, en outre, une sclérose importante disposée en bandes.

**La rate :** La pulpe est sclérosée. Cette sclérose existe aussi au niveau de la capsule, des cloisons et des parois vasculaires. Les dépôts de pigments sont importants dans presque tout le tissu splénique, sauf au niveau des mailles de la pulpe où l'on n'en voit pas.

**Les testicules :** Sont atrophiés et présentent des dépôts de pigments répartis de façon égale un peu partout.

**Le myocarde :** Présente une infiltration pigmentaire au niveau du sarco-plasme axial des fibres musculaires. Il n'y a pas de lésion dégénérative entre les fibres musculaires. On note aussi quelques dépôts pigmentaires.

## OBSERVATION VI

A. V..., menuisier, 54 ans.

Le malade entre à l'hôpital en février 1951. Malade adressé par son médecin pour hépatomégalie, asthénie et pigmentation bronzée des téguments.

**Antécédents :** Personnels : pas d'éthylisme, pas de maladie coloniale, congestion pulmonaire en 1932. - Familiaux : père décédé d'accident, mère décédée d'ictus à 75 ans. Marié, deux enfants tous en bonne santé.

**Histoire de la maladie :** En interrogeant le malade on arrive à lui faire dire que, depuis une dizaine d'années, lui-même et ses proches avaient noté l'apparition progressive d'une pigmentation au niveau du visage et des mains ; cependant le malade ne s'en était jamais inquiété et il n'avait jamais consulté. Depuis environ trois ans, il avait noté l'apparition d'une impuissance génitale complète mais il n'a consulté qu'il y a seulement trois mois, car ces derniers temps il ressentait une fatigue générale importante et des douleurs au niveau de l'hypocondre droit.

**EXAMEN :**

**Signes généraux :** Asthénie importante, amaigrissement (3 kgs en un mois), température normale.

Signes fonctionnels: Troubles digestifs, douleurs dans l'hypocondre droit, alternative de diarrhée et de constipation.

Signes physiques: Mélanodermie. Le visage, le dos des mains, le cou, les avant-bras et les organes génitaux présentent une coloration bronzée assez marquée, qui est presque inexistante sur les autres téguments et n'est pas observée au niveau des muqueuses.

Facès: Visage amaigri, pigmenté, sub-ictère conjonctival.

Abdomen: Pas d'ascite, pas de circulation veineuse collatérale, parois souples, pas de douleurs à la palpation.

Foie: Gros, dur, régulier, légèrement douloureux, mesurant 23 cm. sur la ligne mamelonnaire.

Rate: Palpable sur une hauteur de 5 cm. sur la ligne axillaire.

Poumons: R. A. S.

Cœur et vaisseaux: Les bruits du cœur sont affaiblis, réguliers; la tension artérielle est à 12/8.

Système nerveux: Cliniquement normal.

Appareil génital: Les testicules sont petits et mous, la verge est petite.

On ne note pas d'augmentation de volume des seins.

Les urines sont claires. La prostate n'a pas augmenté de volume. Les reins ne sont pas perceptibles.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES:

**Radioscopie thoracique:** Poumons, R.A.S.; cœur, augmenté de volume.

**Ponction biopsie du foie:** Les cellules hépatiques sont remplies d'un rose annulaire prononcée avec de nombreuses trabécules hépitéliales isopigment brun verdâtre; la réaction de Perls est positive; on note une sclérose en pleine masse fibreuse.

**Examen des urines des 24 heures** (quantité 2.000 cc.):

— albumine : 0,50 grs

— sucre : 0

— corps sétoniques : 0

**Examen du sang :**

|                              |           |
|------------------------------|-----------|
| — globules rouges .....      | 3.500.000 |
| — globules blancs .....      | 9.000     |
| — polynucléaire .....        | 71        |
| — grand mono-nucléaire ..... | 6         |
| — moyen mono-nucléaire ..... | 16        |
| — éosinophile .....          | 1         |
| — hémoglobine .....          | 73        |
| — urée .....                 | 0,76      |
| — glucose .....              | 1,75      |
| — B. V. négatif              |           |
| — Cholestéroménie : 1 gr.    |           |

#### EVOLUTION:

Le malade est traité par des extraits orchitiques et hépatiques, ainsi que par la vitamine C à forte dose. Au bout de trois mois, il se déclare très amélioré et quitte le Service contre avis médical. Un an après, nous avons appris par la famille que le malade venait de mourir chez lui. Il avait repris, à sa sortie de l'hôpital, ses occupations et pendant quatre mois avait pu travailler presque normalement. Puis, était apparue une asthénie considérable avec dyspnée et œdème des membres inférieurs, malgré un traitement à base d'extraits testiculaires (testostérol) et l'insuline; le malade avait alors, en effet, une glycémie à 2,30 grs. Il mourut au bout de deux mois.

## OBSERVATION VII

DE GRIFFIN, NELSON, SEAL (« American Heart Journal » - 1950)

R.A.W., 49 ans, ancien soldat de race blanche indiscutable était admis à l'hôpital en mars 1947, se plaignait de dyspnée, d'orthopnée nocturne et d'une toux sèche depuis plus d'un an. Trois semaines avant d'entrer à l'hôpital, les symptômes étaient devenus plus sévères et le malade avait noté une enflure des pieds et des chevilles, apparue une semaine auparavant.

**Examen clinique : Aspect général :** la peau présentait un aspect brun foncé et les muqueuses et les lunules onguales étaient cyanosées, les veines du cou étaient distendues et pulsátiles, des râles humides étaient entendus aux bases pulmonaires, le foie était augmenté de volume et de consistance légèrement molle; il y avait de l'ascite et des œdèmes modérés des pieds et des jambes, le cœur était hypertrophié, la fréquence des pulsations rapide et le rythme totalement irrégulier, aucun souffle n'était entendu, la pression artérielle était de 16-11 et les pulsations de 80 à la minute.

**L'examen de laboratoire** révèle une légère anémie (G. R. : 3.250.000), mais les autres examens s'avèrent normaux (urée, protéine, glycémie). - Réaction de Kahn, négative.

La radio thoracique montra une augmentation complète du volume du cœur, des images de compensation au niveau des deux plages pulmonaires. Les électro-cardiogrammes en série montrent une fibrillation auriculaire et une permanence d'ondes T anormale. La pression veineuse au bras était de 206 mm. d'eau. Le temps de circulation bras-langue était de 44 secondes.

Le traitement à la digitale et le repos amenaient une amélioration rapide. Au 17<sup>e</sup> jour, le temps de circulation bras-langue était diminué de 16 secondes, et la tension artérielle était tombée à 13,4/8,2 Hg. Le 7 Avril, le malade quitte l'hôpital avec, comme traitement 0,2 milligrammes de « digitoxin ».

Le 11 Juin 1947, il fut revu à l'hôpital comme consultant et se plaignait seulement d'asthénie et de crampes dans les jambes. La T. A. était à 17/9. La fibrillation auriculaire existait encore, le pouls radial = 76. Il fut encore noté que la peau avant toujours un aspect pigmenté et cyanosé et le patient disait qu'il ne pouvait se rappeler à quelle date remontait cette pigmentation. Le 31 Décembre, il fut admis à nouveau à l'hôpital dans un état de torpeur et d'abattement très marqué, se plaignant d'engourdissement et de crampes avec fourmillement au niveau des membres inférieurs. Sa famille déclara que, dans les deux derniers mois, il avait présenté continuellement une dyspnée d'effort modérée et une enflure périodique au niveau des pieds et des chevilles, en plus, une anorexie modérée s'était établie, et déclara aussi que la peau était devenue plus foncée; en effet, l'examen montrait que la peau présentait un aspect plus foncé et les muqueuses étaient sèches mais non pigmentées. On notait une odeur acétonémique de l'haleine. Le cœur était augmenté de volume, le rythme complètement irrégulier, battements du cœur = 145 par minutes, pouls radial = 70. Il n'y avait ni orthopnée, ni ascite, ni œdème. Les urines avaient une densité de 1.034 et on notait une glycosurie importante, et la présence de l'acétone. La glycémie était de 500 milligrammes pour 100 cc. Les autres examens étaient normaux.

La radiothoracique montrait seulement un énorme élargissement de la silhouette cardiaque.

L'E. C. G. ne montrait pas de changement notable par rapport au précédent examen, et la fibrillation auriculaire subsistait toujours.

Une biopsie de la peau de la paroi abdominale montra un dépôt considérable de pigments ferriques compatible avec le diagnostic d'hémochromatose.

D'abord, le diabète céda au traitement insulinique, mais, par la suite, il fut de plus en plus difficile de maintenir la glycémie à un taux normal et elle oscillait autour de 450 mmg. pour 100 cc.

Durant la 4<sup>e</sup> semaine d'hospitalisation, le malade commença à se plaindre de nausées, de douleurs dans l'hypocondre droit. L'E.C.G. ne montra aucun changement, excepté en ce qui concerne une fréquence ventriculaire de 190 par minute.

Le 27 Janvier, il commença à vomir et devint beaucoup plus faible et très abattu. Le 29 Janvier, la glycémie était à 600 mmg. pour 100 cc. A partir de cette date, il tomba dans le coma et montra des signes aigus de collapsus cardiaque ; la mort survint en quelques jours.

Le diagnostic clinique final fut : Hémochromatose avec diabète, hypertrophie cardiaque avec fibrillation auriculaire.

**L'autopsie** faite 10 heures après la mort montre : Aspect général du cadavre : coloration gris ardoisé de toute la peau, surtout marquée au visage, au cou, au bras, aux mains et à la partie inférieure des jambes. Il avait aussi un œdème assez net et des pétéchies au niveau des jambes.

A l'ouverture de l'abdomen : 500 cm<sup>3</sup> d'un liquide clair, couleur paille fut recueilli, et le foie débordait de 5 cm. au-dessous du rebord costal droit.

Le sac péricardique contenait 50 cc. d'un liquide jaune et trouble et de nombreuses petites zones hémorragiques étaient éparpillées sur toute la surface serreuse du péricarde.

Le cœur pesait 667 gr., il était dilaté et flasque. La surface externe du myocarde présentait une couleur brun noir, mais ne montrait pas d'autres anomalies. L'aorte était normale, on notait seulement çà et là quelques petites plaques d'athérome.

A la dissection, les artères coronaires se révélèrent bien nettes et ne montrèrent pas d'obstruction évidente.

Les poumons, à la coupe, étaient de couleur brun grisâtre, et au niveau de la corticale des deux lobes intérieurs perlait un peu de liquide surnageant.

Le foie pesait 3.290 gr. ; il était ferme, de couleur brun foncé, et sa surface présentait de fins nodules.

La rate pesait 623 gr., était ferme et fibreuse, la capsule un épaississement fibreux de 1 à 3 mm.

Le pancréas : la médullosurrénale, le lobe antérieur de l'hypophyse présentaient une pigmentation brunâtre.

Les reins étaient apparemment normaux, excepté en ce qui concerne une certaine congestion et une délimitation difficile à distinguer entre la zone corticale et la zone médullaire.

**L'examen histologique** montre, au niveau du péricarde, infiltration modérée de lymphocytes et quelques neutrophiles, avec un épaississement fibreux généralisé.

Au niveau du myocarde, les fibres myocardiques étaient allongées et imprégnées de pigments ferriques souvent disposés de façon pi-polaire. Dans certaines zones, les noyaux étaient très grands et pâles. Il y avait une augmentation considérable des fibres des tissus intersticiels, dans lesquels on relève de nombreux histiocytes contenant des pigments ferriques.

**L'aspect histologique** de l'endocarde de l'aorte et des artères coronaires était normal.

Au niveau du tissu pulmonaire : aspect habituel de congestion passive, avec dépôt d'hémossidérine au niveau des alvéoles.

L'examen du tissu hépatique montra une augmentation nette du tissu fibreux, des espaces portes, avec hyperplasie des petits canaux biliaires dans ces espaces. De grandes quantités de pigments ferriques étaient présentes dans les cellules parenchymateuses et dans les cellules de Küppfer, et de nombreuses cellules éparpillées autour des espaces portes fibreux.

Au niveau du tissu splénique, on trouva de nombreux histiocytes imprégnés de pigments ferriques et adjacents aux trabécules et aux vaisseaux ; il y avait de nombreuses fibres nodulaires allongées et des dépôts de pigments ferriques dans le parenchyme.

Le pancréas montrait de nombreuses fibres intersticielles dans lesquelles il y avait une grande quantité de pigments ferriques. Il y avait aussi des

amas modérés de pigments ferriques dans les cellules épithéliales de la glande.

Les ilots de Langerhans étaient petits et entourés par quantité accrue de tissu interstitiel contenant un grand nombre d'histocytes bourrés de pigments ferriques.

Les cellules des ilots contenaient elles aussi de petites quantités de fer. Une quantité variable de pigments ferriques fut aussi trouvée dans la médullo-surrénale, les tubes contournés des reins, les nodules lymphoïdes et la peau.

**Dans le lobe antérieur de l'hypophyse, il y avait un dépôt sélectif du fer dans les cellules chromophobes**, bien que des quantités minimales étaient aussi vues dans les cellules basophiles et éosinophiles.

Les reins étaient essentiellement normaux, excepté en ce qui concerne un aspect légèrement congestif.

Les artérioles, sur diverses coupes, étaient normales, excepté çà et là un dépôt de pigments ferriques au niveau de la médiane ou de l'adventice. Elles ne montraient aucune des modifications habituellement associées à une insuffisance vasculaire primitive ou à une hypertension permanente.

**Les conclusions** des examens anatomo-pathologiques : Hémochromatose, fibrose et hypertrophie cardiaque, congestion et œdème pulmonaire, congestion passive chronique du foie et imprégnation pigmentaire très nette.

#### COMMENTAIRES :

Au début, dix mois avant sa mort, au cours du premier examen, le malade se présentait cliniquement comme un cardiaque, avec augmentation de volume du cœur, fibrillation auriculaire, élévation de la P. A. et insuffisance cardiaque.

Si l'on n'a pas tenu compte, la première fois de la couleur anormale de sa peau, c'est que l'interrogatoire s'était révélé difficile et que les antécédents raciaux du malade ne permettaient pas de soupçonner l'hémochromatose. Cependant, si à ce moment-là, on avait pratiqué une biopsie de la peau, on aurait porté un diagnostic d'hémochromatose.

Il est intéressant de noter le développement rapide de la maladie et l'apparition tardive du diabète. La durée exacte du diabète est inconnue, étant donné l'état d'obnubilation dans lequel se trouvait le malade, durant son dernier séjour à l'hôpital, qui l'empêchait de raconter correctement son histoire. Des renseignements dignes de foi indiqueraient que le diabète s'est développé chez ce malade deux mois avant le stade final. DUNCAN signale que, généralement, la mort survient dans les douze mois après les premiers signes du diabète.

En ce qui concerne les troubles cardiaques, les auteurs français rapportent des cas de troubles cardiaques associés à l'hémochromatose et ils sont convaincus que de tels désordres sont dus au dépôt de pigments ferriques. Dans le cas de ce malade, aucune autre explication en peut être trouvée pour expliquer l'arythmie et l'insuffisance cardiaque. Une élévation de la P. A. fut trouvée seulement au cours des épisodes les plus critiques d'insuffisance cardiaque aiguë et les modifications pathologiques habituelles d'une hypertension soutenue ou progressive était absente de l'examen microscopique.

Il n'y avait aucun signe évident d'artério-sclérose des coronaires aussi bien à l'examen microscopiques qu'à l'examen macroscopique. D'autre part, la fibrose extensive était notée partout, accompagnée d'importants dépôts de pigments ferriques, surtout accusés au niveau du cœur, du foie et du pancréas. Il semble donc qu'il y ait tout lieu de croire que les dépôts importants de pigments ferriques dans le myocarde étaient responsables des signes cliniques et des constatations anatomiques d'altération de cet organe et que la fibrillation auriculaire, rarement décrite au cours des hémochromatoses, était le facteur qui accéléra le collapsus cardiaque chez ce malade.

## Conclusions

---

Dans cette étude, nous avons tenté de mettre en valeur l'intérêt que les notions modernes présentent dans la connaissance des cirrhoses pigmentaires.

1° *Du point de vue diagnostic* : La recherche des signes endocriniens et cardiaques, sur lesquels nous insistons et qui sont précisés dans notre travail.

— Le dosage des 17 cestostéroïdes,

— Le dosage du fer sérique,

— L'intérêt de la ponction biopsie du foie  
nous semblent primordiaux ;

2° *Les constatations anatomo-pathologiques* montrent que le dépôt de pigments ferriques au niveau des différents tissus de l'organisme est la caractéristique essentielle des cirrhoses pigmentaires.

Les observations que nous rapportons témoignent cependant que le pigment est inégalement réparti dans tous les tissus et, sans tirer de déduction pathogéniques, nous insisterons par le fait constaté par le Professeur Picard et caractérisé par l'absence de pigments ferriques au sein de la pulpe splénique, alors que l'on en trouve dans cette zone en petite quantité chez les sujets normaux. Ce fait contraste avec l'abondance des pigments ferriques dans toutes les autres zones de la rate.

3° Il semble qu'il ne faille pas uniquement attribuer les complications cardiaques à la surcharge du myocarde en pigments ferriques. Des cas de lésions péricardiques au cours de cirrhoses pigmentaires ont été signalés par des auteurs suisses et le cas du malade du Professeur Piéri, dont nous rapportons l'observation et qui présentait une symphyse du péricarde importante semble probant.

LU ET APPROUVÉ

*Le Président de Thèse :*

Prof. Jean PIERI,

VU ET APPROUVÉ

*Le Doyen :*

G. MORIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER N°

Aix, le

*Le Recteur :* BLACHE

## Bibliographie

---

1. — ABAZA A., PARAF A., DESCHALIERS J. et GREGOIRE M. : « Cirrhose pigmentaire et lipomatose (présentation de malade) » - Bulletins et mémoires de la S. M. des Hôp. de Paris, 10 et 17 Mars 1950.
2. — ASSANNAIRE M. et LAFONTAINE A. : « Deux tests du diagnostic de l'Hémochromatose : la ponction biopsie du foie et le dosage du fer et du cuivre sérique ». - Bull. de l'Ass. d'Etudes physio-path. du foie et de la nutrition - 1946 - 2 - 158.
3. — ALTHAUSEN T.L., DOIG R.K., WEIDEN S., TURNER C.N. et MOORE A. : « Hemochromatosis - Investigation of 33 cases with special reference of Etiology, Nutrition, Iron metabolism and studies of Hepatic and Pancreatic Function » - « Arch. Int. Med. » 88 - 5 Nov. 1951 - 5553 - 570.
4. — BERCU : « Les accidents vésiculaires dans la cirrhose bronzée ». - Thèse de Paris - 1939.
5. — BERTRAND J. : « Les Cirrhoses Pigmentaires - l'Hémochromatose ». Concours médical, 20 Déc. 1952 - 4331 - 4335.
6. — BEYERS M.R., GITLOW J.-L. : « Metabolism of Iron in Hemochromatosis » - Avril 1951 - American J. Cl. Ph.
7. — BOULIN Raoul : « Etude sur le diabète bronzé ». - « Sem. des Hôp. de Paris » - Fév. 1945 - 107 - 115.
8. — BOULIN Raoul : « Etude statistique de 70 cas de diabète bronzé ». - « Presse Médicale », 16 Juin 1945 - n° 24 - 326 - 327.
9. — BOULIN Raoul : « Le Diabète Bronzé ». - « Médecin », Janv. 1946, n° 1 - 1620.
10. — BOULIN Raoul : « Troubles de la Glycoagulation - Le Diabète Bronzé » - « Ass. d'Etudes Physio-Path. du Foie et de la Nutrition » - 41 à 71 - 1946.
11. — BROUSTET R. : « Les Cardiopathies Pigmentaires au cours des cirrhoses bronzées ». - « Sem. Hôp. de Paris », 27.26 - 6 Avril 1951, pp. 11 - 39 - 1145
12. — BUFANO : « Sopra un caso di cosi detto Diabete Bronzino » - « Polinclinico Sezione Medica Anno XL » - Roma 1933.
13. — BOUCHUT, LURAT, FROMENT et LORAS : « Complications cardiaques dans la C. P. » - « Journ. de Méd. Lyon » - 1935.
14. — BRISKAS SOTIRIOS : « Biochimie du cuivre ». - Exposé annuel de biochimie médicale, 1950.
15. — CACHERA R. et LAMOTTE M. : « Myxœdème et signes neurologiques associés au cours d'une C. P. » - « Paris Méd. » 38 - 9 Oct. 1948 - 445 - 449.
16. — CAHN Th. : « Les symptômes cardinaux : glucosurie et hyperglycémie » - « Presse Médicale » - 25 Oct. 1950, n° 67.
17. — CAPRETTI G. et TELO W. : « Hémochromatose familiale » - « Giornale de Clinica Medica di Parma » - Nov. 1949.

18. — CARNOT et CAROLI : « Acromégalie et Diabète Bronzé ». - « B. M. Soc. Méd. Hôp. de Paris », 26 Juin 1937.
19. — CARRIE et PERRAULT : « Cirrhose pigmentaire et troubles endocriniens » - « B. M. Soc. Méd. des Hôp. » 1944, n° 25.
20. — CAZAL P. : « La ponction biopsie du foie » - Vigot Frères Edit., Paris, 1949.
21. — CHAFFIEL Pierre : « Valeur clinique de la ponction biopsie du foie », Thèse de Lyon - Année 1950.
22. — CHIRAY et DEBRAY Ch. : « Contribution à l'étude des cirrhoses bronzées » - « Semaine des Hôpitaux » - 26<sup>e</sup> année, n° 16 - 28 Fév. 1950 - page 697.
23. — CORNIL L., OLMER J., GASTAUD H., BADIÉ M. : « Considérations histopathologiques sur le catabolisme du fer dans les états hyperhémolytiques et les cirrhoses pigmentaires » - « Bull. de l'Ass. d'Etudes physio-path. du Foie et de la Nutrition » - 1947 - 2 - 132.
24. — CORNIL L. et PAILLAS J. : « Sur l'action hypoglycémiant de l'extrait testiculaire dans le diabète humain » - « Presse Médicale » 1<sup>er</sup> Avril 1936.
25. — CREYX M. et LEVY J. : « Etude sur quelques éléments cliniques et pathogéniques de certaines cirrhoses bronzées » - « J. de Méd. de Bordeaux » - 30 - 23 - 17 - 18 - 1946 - 321 - 335.
26. — DEREUX J., GIARD P. et Mme DESTOMBES-MATTON : « Cirrhose pigmentaire sans mélanodermie révélée par la ponction biopsie du foie ». - Soc. Méd. Anat. Cl. de Lille.
27. — DISS : « Les hémossidéroses cutanées » - « Strasbourg Méd. » - 1930, n° 9.
28. — DONACH : « Experimentelle Erzente Lebercirrhose beim Kaninchen » « Zeit f. Krebsforsch » - 1929, 29-B, 3H.
29. — DREYFUS et SCHIAPIRA : « Le Métabolisme du fer au cours de la cirrhose bronzée ». - Académie Nat. de Médecine, 2 Mai 1950.
30. — DUNCAN G.C. : « Diseases of Metabolism », page 850 - Editions Saunders Co, Philadelphia - 1949.
31. — EPPINGER H. : « Die Leber Krank Heiter » - Springer Berlin, 1937 - Cité par FRANDSEN.
32. — EVEN Roger : « Les cirrhoses pigmentaires du foie » - Thèse Paris 1932 - Le François Editeur.
33. — FIESSINGER et WOLFF : « La pathologie des cirrhoses. - Classification et groupement anatomo-cliniques » - « P. M. » 1923, n° 22.
34. — FISCHBACK H.R. : « Clinical Demonstration of iron in the skin in hemochromatosis » - « Journal of Labo. and Clin. Med. » 25 - 98 - 1939.
35. — FRADSEN Sven : « On iron metabolism in hemochromatosis » - « Acta Medica Scandinavia » - Volume CXXVIII Fasc. II - 1947.
36. — FREYCHE : « Contribution à l'étude de la cirrhose pigmentaire » - Thèse, Bordeaux 1926.
37. — FRIEDMANN Anne, née OLSZEWSKA : « Cirrhose bronzée et traitement par le testostérone » - Thèse, Paris 1951.
38. — FROMENT R., VACHON A. et PLAUCHU M. : « Observation anatomo-clinique de cirrhose pigmentaire avec troubles cardiaques mortels » - Soc. Méd. des Hôp. de Lyon - 11 Fév. 1941.
39. — DE GENNES : « Aspects endocriniens des cirrhoses bronzées ». - « Revue Internationale d'Hépatologie », tome II, n° 1, - année 1952.
40. — DE GENNES, MAHONDEAU et BRICAIRE : « Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens. - Action du testostérone ». - « B. M. » Sté Médic. Hôp. Paris - 1944, n° 25.
41. — JEANSON F. : « Diabète bronzé » - « Les Feuilles du Praticien », n° 120 - Janv. 1953.
42. — JUSTIN-BESANÇON L., KLOTZ H.P., BARBIER P. et VILLEAU-MEY : « L'effondrement des 17 céto-stéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de testostérone dans la cirrhose bronzée » - « Bull. Mens. Soc. Méd. Hôp. Parise » 66 - 1950 - 414-417.

43. - LABBE M., BOULIN R. et ULMANN : « **Diabète bronzé et insuffisance surrénale** ». - « B. et M. Sté Méd. Hôpitaux de Paris » II XI 1931, n° 91.
44. — LABBE M. et PETRESCO M. : « **Altération du Pancréas dans le diabète bronzé** ». - « Annales de Méd. » - Mai 1935.
45. — LAFONTAINE A. et ERFMANN : « **Rôle du foie dans le métabolisme du cuivre** ». - « Bull. des Mal. de foie et nutrition » - 1946.
46. — LANGERON et CORDONNIER : « **Sur les cirrhoses pigmentaires, les appoints hormonaux et vitaminiques** » - « Revue Médico-Chirurgicale des maladies du foie » - 19<sup>e</sup> année, n° 2 - tome XVII - Février 1944 - 53 à 70.
47. — LANGERON : « **Précis d'Endocrinologie clinique** » - pages 74 à 566. Doin Editeur, 1944.
48. — LEDOUX et BAUFFLE : « **Les cirrhoses bronzées et leurs relations avec les glandes endocrines** ». - « Paris Méd. », 21 mai 1938, n° 21, pages 433 - 436.
49. — LEMAIRE : « **Cirrhoses pigmentaires** » - « Le foie ». - « E. M. Chirurgicale » - 2<sup>e</sup> édit. - 1941.
50. — LINQUETTE et RABACHE : « **Enorme Azoterme subra rénale au cours d'une C. P. réalisant un syndrome hépa-testiculaire** ». - Sté Méd. du Nord - 29 Fév. 52.
51. — MARBLE A. et CADELLABAILEY C. : « **Hemochromatosis** ». - « The American Journal of Medicine » - Nov. 1951, pages 590 à 599.
52. — MARANON G., RICHEL Ch., SUORDEL M., NETTER H. : « **Les troubles pigmentaires d'origine hypophysaire en clinique humaine** ». « La Presse Médic. » - 20 Déc. 1937.
53. — GERMAIN et GAUTHRON : « **Cirrhose bronzée d'origine endocrinienne** ». - « B. M. » Sté Médic. des Hôp. de Paris - 29 Mars 1939.
54. — GIRAUD, CAZAL P. et LEVY A. : « **Le Syndrome endocrinien et la cirrhose bronzée** ». - Communication présentée au XIV<sup>e</sup> Congrès de l'Association d'Etudes physiologiques et pathologiques du foie et de la nutrition. - Bruxelles, 1952.
55. — GONIN A., FAVRE GILLY J., FERROLDI J. et TOLOT : « **Hépatomégalie avec sidérose et cirrhose au cours d'une anémie aplasique polytransfusée. - Relation avec la cirrhose pigmentaire** ». - Sté Médicale Hôp. de Lyon - 9 Avril 1951.
56. — GRANICK S. : « **Iron metabolism and hemachromatosis** ». - « Bulletin of New-York Academy of Medicine » - July 1949 - 403 à 429.
57. — GRIFFIN W.R. - NELSON H.G. - SEAL J.R. : « **Hemachromatosis with auricular fibrillation** » - « American Heart Journal » - vol. 39 - June 1950, n° 6.
58. — HARVIER P., DI MATTEO J., DEVILLE R. et BESCOT-LIVERSAC J. : « **Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires** ». -
59. — HARVIER P., DI MATTEO J. et BESCOT-LIVERSAC J. : « **Ponction biopsie du foie et cirrhose pigmentaire** » - « Presse Médic. », 25 Mars 1953.
60. — HARVIER P., DI MATTEO J. et DEUIL R. : « **Le diabète bronzé familial** ». - « Paris-Médical » 1947, 7 - 79.
61. — HARVIER P., DI MATTEO J., DEUIL R. et BESCOT-LIVERSAC J. : « **Les manifestations cardiaques des cirrhoses pigmentaires** ». - « Ann. de Méd. » 1950, 51 - 101.
62. — HILLEMANT P., ISCHWALL P., VIGUIE R. et BOCQUIN R. : « **Cirrhose pigmentaire associée à la tuberculose d'une surrénale et à un cancer pulmonaire** ». - « B. M. » Sté Méd. des Hôp. de Paris, 1951 - nos 3 et 4.
43. — HANOT et CHAUFFARD : « **Diabète bronzé** ». - « Revue de Médecine » - 1886.
64. — HORNS H.L. : « **Hemochromatosis** ». - « American Journal of Med. » - 6272 - February 1949.
65. — HOWARD : « **Hemochromatosis** » - « Oxford Med. », 1921.

66. — JEANSELME : « Hématologie et pathogénie du diabète bronzé ». - « S. M. H. », 1897.
67. — MATTEI Charles, SIMONIN R., CODACCIONI H. : « Cirrhose bronzée. - Traitement par testostérone ». - Sté de Méd. de Marseille - 13 Mai 1953.
68. — MATTEI V. : « Melanodermia nel diabete bronzino ». - « Bazzetta d'Osp. », Marso 1935.
69. — MIROUZE J. : « Le foie diabétique - Aspects hormonaux ». - Exp. Scientifique Française. - Edit. 1951 - 366 pages.
70. — NICO Francesco : « Emocromatosi e morbo dn Addison ». - Policlinico (Sezione Pratica), Anno XL - 15 Maggio 1933.
71. — OLMER J., GASCARD E. et GROS H. : « Les troubles endocriniens au cours des cirrhoses. - Le syndrome hépatofestriculaire ». - « Sem. des Hôp. », 27<sup>e</sup> ann. n° 6566 - 26 sept. 1951, pp. 2591 à 2601.
72. — PETIT D. W. : « Hemochromatosis with complete heart block ». - « American Heart Journal » 29.253 - 1945.
73. — PIERI Jean, PICARD D., BADETTI L., CODACCIONI J.L. : « Cirrhose pigmentaire et péricardite avec syndrome polyendocrinien ». - « Semaine des Hôpitaux », Juin 1951.
74. — PLATTNER H.C., NUSSBAUMER R. et RYWLIN A. : « Hémochromatose familiale ». - « Helvet. Med. Acta », 18 - 499502 - Oct 51.
75. — POINSO R., CHARPIN J. et VINCENT : « Cirrhose pigmentaire sans diabète avec image miliaire pulmonaire ». - Comité Médical des Bouches-du-Rhône, 3 Nov. 1950.
76. — POSTERNACK : « Les cirrhoses pigmentaires ». - Genève 1942.
77. — PUIG René : « A propos d'un nouveau cas de cirrhose Cruveilhier Baumgarten avec pigmentation et kératodermie ». - « B. M. » de la Sté Méd. des Hôpitaux de Paris - 11 et 18 mars 1949.
78. — REGELSBERGER H. : « Klin Kochenschr » 21 - 1942 - Cité par FRANDSEN.
79. — RIMBAUD L., SERRE H., PASTUANT H., SOUCHON H. et CAZAL P. : « A propos du diagnostic des cirrhoses bronzées - Mélanodermie sans sidéroses ».
80. — ROGER H., PELLERIN J., CHOUX J. et JOUVE G. : « A propos d'une observation de cirrhose pigmentaire », n° 96 - 30 Déc. 1951 - pages 3882 à 3885.
81. — ROYER DE VERICOURT R. : « Le syndrome endocrino-hépatomyocardique ». - Thèse Paris, 1935. - Masson Edit.
82. — SANNIE : « Les mélanines ». - Exposés annuels de biochimie médicale - 1950.
83. — SHELDON J.-H. : « Hemochromatosis ». - « Oxford Medical Publications » - London, 1935.
84. — TRAISSAC F.J. : « La cirrhose pigmentaire ». - « Revue du foie », 5 - 6 Nov.-Déc. 1946.
85. — TRAISSAC F.J. : « Le diabète dans les cirrhoses pigmentaires ». - « Journal de Méd. de Bordeaux », n° 7 - Juillet 1947, pp. 297 à 301.
86. — WARTER Y., SCHWARTZ J. et WEIL J.P. : « Le Bilan stéroïde et le Métabolisme de la testostérone dans les cirrhoses ». - « Presse Médicale » - 18 Juillet 1953, n° 49.
87. — WORINGER et WEILL J.P. : « Mélanodermie dans un cas de cirrhose bronzée avec insuffisance surrénale ». - « Bulletin des R. Dermatologiques de Strasbourg » - 25 Nov. 1951.
88. — URYH Pierre : « Le diabète bronzé ». - Sup. au n° 50 - 3 Août 1949 - « La Presse Médicale », 724 A.

# SERMENT

---

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.*







